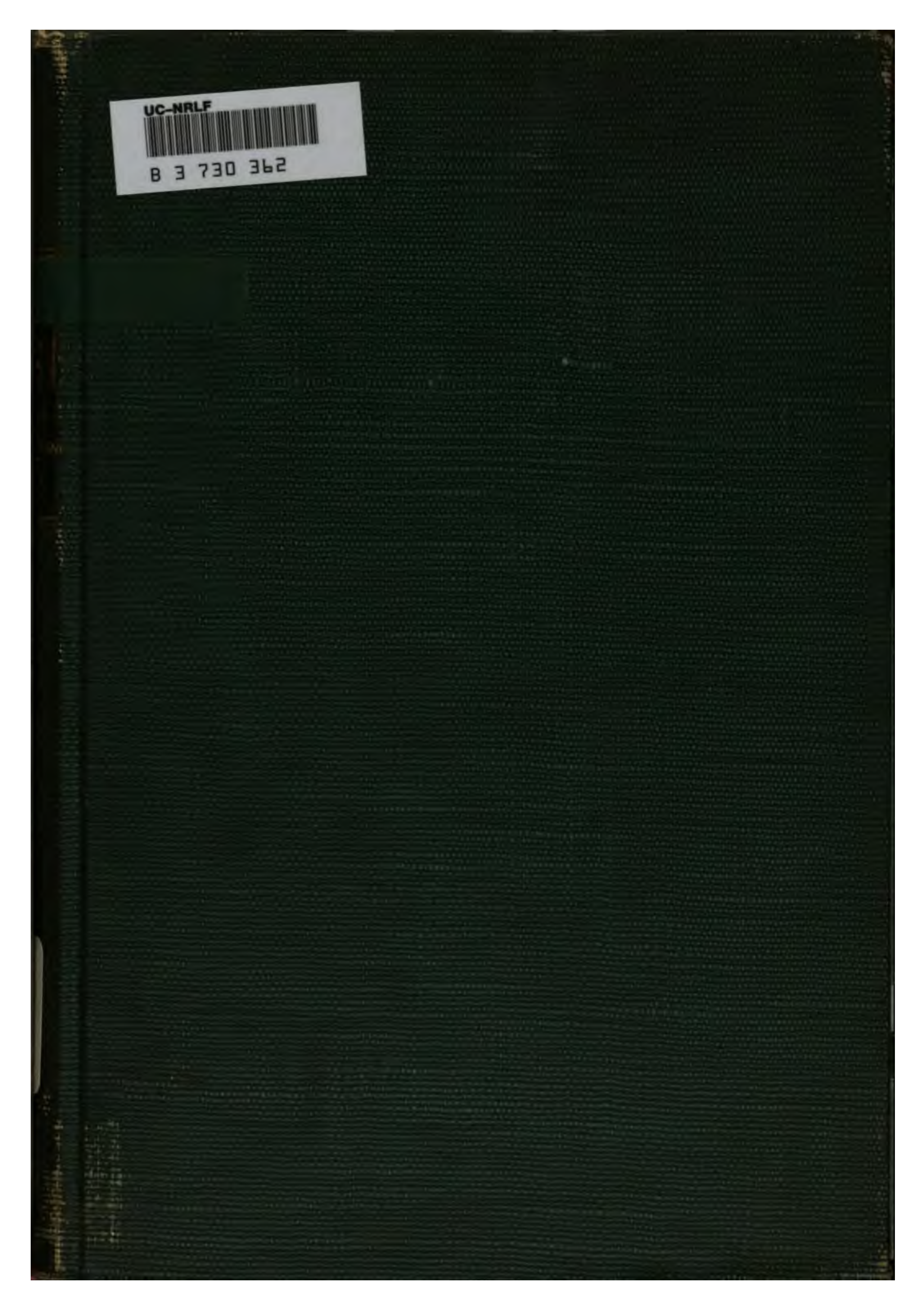

UC-NRLF
B 3 730 362


MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS
Gift of
Dr. H. M. Adler

Arbeiten aus dem Gebiet der experimentellen Physiologie.

Herausgegeben
von
Dr. HANS FRIEDENTHAL
in Nicolassee bei Berlin.



JENA
Verlag von Gustav Fischer
1908

Druck.-Ges. Hartung & Co. m. b. H.
vormals Richter'sche Verlagsanstalt
Hamburg 25

Vorwort.

Zur Herausgabe der früheren Arbeiten von meinen Mitarbeitern und mir in einem Sammelwerke, welches nach Bedürfnis fortgesetzt werden soll, veranlaßte mich vor allem die Unmöglichkeit, den vielfach an mich herantretenden Wünschen um Überlassung von Separatabzügen gerecht werden zu können. Da die Arbeiten in den verschiedensten, oft schwer erhältlichen Zeitschriften zerstreut veröffentlicht worden waren, war ein Überblick über den Gang der Untersuchungen und über die erzielten Ergebnisse bisher nicht zu gewinnen. Es kann daher nicht wundernehmen, daß vielfach Arbeiten in der Literatur übersehen wurden, wie z. B. die ersten Arbeiten über Blutsverwandtschaft zwischen Mensch und Affe sowie der Nachweis der annähernden Neutralität der lebendigen Substanz im allgemeinen. Die Überfülle an Zeitschriften, namentlich an medizinischen, macht eine vollständige Kenntnis der einschlägigen Literatur für jeden Forscher, der auf verschiedenen Gebieten tätig ist, zu einer ganz unerfüllbaren, das heißt idealen Forderung. Für alle auf einem Laboratorium gemeinsam arbeitenden Forscher ist es ein recht natürlicher Wunsch, durch ein Sammelwerk die innere Einheitlichkeit der geleisteten Arbeit auch äußerlich vertreten zu finden. In einer Fortsetzung zu dem vorliegenden Bande sollen die in meinem Privatlaboratorium entstandenen Arbeiten physiologischen Inhaltes zusammengefaßt werden, soweit sie noch nicht in den vorliegenden Band einbezogen werden konnten. Zum Schlusse gestatte ich mir, dem Verlag von Aug. Hirschwald in Berlin und von Wilh. Knapp in Halle für die freundlichst gewährte Erlaubnis des Nachdruckes der letzterschienenen Arbeiten meinen Dank auszusprechen.

Nicolassee bei Berlin April 1908.
Physiologisches Privatlaboratorium.

Der Herausgeber.

Verzeichnis der Mitarbeiter.

1. Sanitätsrat Auerbach †
2. Dr. Ulrich Friedemann
3. Dr. Max Lewandowski
   Privatdozent an der Universität Berlin
4. Dr. Werner Magnus
   Privatdozent an der Universität Berlin
5. Prof. Immanuel Munk †
6. Dr. Miyamota, Japan
7. Dr. Eduard Salm
8. Dr. Schaternikoff
9. Herr Schipp
10. Herr Simon, Ingenieur
11. Dr. Paul Szily
12. Dr. van Westenrijk, St. Petersburg
    Assistent am Institut der Großfürstin Pawlowna.

Inhaltsverzeichnis.

Sachlich geordnet.

Arbeiten physikalischen und chemisch-physikalischen Inhalts.

Arbeiten über H^{+}-Jonengehalt und Reaktion der lebendigen Substanz.

Arbeiten verschiedenen Inhalts.

Inhaltsverzeichnis.

Verzeichnis der Arbeiten von Dr. HANS FRIEDENTHAL und seinen Mitarbeitern nach der Zeit des Erscheinens der Arbeiten geordnet.

Nebst Angabe des ersten Publikationsortes.

Die Hilfsmittel des Geburtshelfers
nebst Beschreibung eines neuen Perforatoriums mit Extraktionsvorrichtung.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn, vorgelegt am 2. März 1894

von

Hans Friedenthal aus Breslau.

Meinen teuren Eltern in dankbarer Liebe gewidmet!
Der Verfasser.

Wie es in der Natur der Disziplin begründet liegt, sind die Hilfsmittel des Geburtshelfers fast nur chirurgische. Sie sind zum größten Teil der allgemeinen Chirurgie entlehnt, daher ist es nicht wunderbar, daß der Aufschwung, den diese Schwesterwissenschaft in den letzten Jahren genommen hat, in der Geburtshilfe in gleicher Weise zutage tritt. Während aber in der Chirurgie die fortschreitende Erkenntnis eine bedeutende Vereinfachung des Instrumentenschatzes gebracht hat, nahm die Anzahl der geburtshilflichen Instrumente und Apparate neuerdings wieder zu. Unter dem Schutze der Antisepsis durften immer neue Operationen gewagt werden, welche früher aus Furcht vor Sepsis zu gefährlich schienen. Die Zeiten sind vorüber, wo der Geburtshelfer, im Besitze einer Zange, sich allen Eventualitäten gegenüber gerüstet glaubte. Die Anzahl der Instrumente würde noch größer sein, wenn nicht die Geburtshilfe die Anwendung des vollkommensten aller Werkzeuge, der Hand, in einer den anderen Disziplinen unbekannten Weise erlaubte. Die Auswahl der Instrumente ist deshalb schwierig, weil die gebräuchlichsten geburtshilflichen Instrumente mannigfaltig variiert worden sind. Keineswegs herrscht Einigkeit darüber, welche der unzähligen Abänderungen einen wirklichen Fortschritt darstellen und daher empfehlenswert sind.

Wohl bleibt gerade für den Geburtshelfer der Ausspruch Kilians zu Recht bestehen, dasjenige Instrument sei das beste, mit welchem man am besten zu operieren verstehe, aber das hat doch nur für den lange in der Praxis Stehenden Gültigkeit, während man bei der ersten Anschaffung gut tun wird, sich sorgfältig das absolut Beste auszuwählen, da ja die Indikationen der Anwendung mit der Leistungsfähigkeit steigen und fallen. Ja, man kann behaupten, daß der, welcher genau die Vorteile und Nachteile seiner Instrumente kennt, keiner besonderen Vorschriften für die Anwendung des Instrumentes mehr bedarf, da man sich doch darüber klar sein muß,

ob die Vorteile, welche ein Instrument im vorliegenden Falle durch seine Anwendung verspricht, die jedesmaligen in den Kauf zu nehmenden Nachteile überwiegen. Leider besitzen wir ja keine Instrumente, welche nur Vorteile, aber keine Nachteile im Gefolge hätten. In den meisten Lehrbüchern der Geburtshilfe ist nur ein unvollständiges Instrumentarium der Operationslehre vorangesetzt, so daß man sich die Summe der nötigen Instrumente erst aus dem Text heraussuchen muß. Dies hat vielleicht den Vorteil, daß der Anfänger zu einem gründlichen Studium der Operationslehre genötigt wird, aber auch den Nachteil, daß im Beginne der Praxis nicht alles Nötige besorgt ist. Wie leicht können bei der Improvisation von Instrumenten und Hilfsmitteln Fehler in der Aseptik gemacht werden, an denen dann ein oder gar zwei Menschenleben zugrunde gehen.

Das Instrumentarium.

Bei der Wichtigkeit, welche die Schnelligkeit der Hilfeleistung gerade in der geburtshilflichen Praxis besitzt, ist es wohl selbstverständlich, daß der Arzt alle Gegenstände, deren er bei der Leitung von Geburten bedarf, in einem Behältnis und nach dem Gebrauch stets vollständig desinfiziert zu Hause aufbewahrt. Sie müssen auch nach mündlichem Bericht von einem Boten herbeigeholt werden können, wenn das Krankenbett die schleunigste Anwesenheit des Arztes verlangt. Mit Rücksicht auf strenge Antisepsis ist nun der Stoff, aus dem der Behälter gefertigt sein soll, durchaus nicht gleichgültig. Man hat Koffer und Taschen aus Holz, Papier-Maché, Leinwand, Asbest und Metall vorgeschlagen. Von diesen sind aus obiger Rücksicht zu verwerfen die ledernen Taschen, die Papier-Machékästen und die Holzkoffer. Als sehr praktisch, billig und leicht zu desinfizieren werden von FRITSCH Leinwandtaschen empfohlen.

Man kann dieselben sofort nach dem Gebrauch abkochen. Die Benutzung von Asbest für solche Taschen, wie es DÜHRSSEN vorschlägt, bietet der Leinwand gegenüber keine Vorteile, da sich ja letztere ebenso sicher sterilisieren läßt. Für den Geburtshelfer mit großer Praxis sind wohl Metallkästen aus folgenden Rücksichten das beste.

1. Die Kasten sind vom Standpunkt der Asepsis vollständig einwandsfrei.

2. Man kann die Instrumente in dem Behälter desinfizieren mit dem geringsten Aufwand an Desinfizienz. Ein so großes Instrument wie ein Kranioklast geht ja in eine Waschschüssel nicht hinein, der Arzt müßte also einen großen Eimer oder Bottich mit Desinfektionsflüssigkeit verschwenden, deren Preis bei Armen schwer ins Gewicht fällt, während der Metallbehälter natürlich die größte Sparsamkeit garantiert.

3. Nur ein Blechkasten ermöglicht die bakteriensichere Aufbewahrung von sterilisierten Leintüchern und einer Gummischürze, deren Mitnahme für die Eventualität schwierigerer Operationen besonders für den Landarzt praktischen Wert haben dürfte. .Sind die Tücher im Dampfapparat

ausgekocht, so können sie bis zum Gebrauch in einem verschlossenen Blechkasten steril bleiben, während man bei einer Leinwandtasche nicht die Sicherheit der Erhaltung der Asepsis hätte. Nachteile der Metallkästen sind ihr hoher Preis und ihre Schwere. Die letztere kommt dem Gewicht der Instrumente gegenüber wenig in Betracht, auch könnte man sich den Kasten aus vernickeltem Aluminiumblech anfertigen lassen, wodurch er leichter werden würde als selbst die Holzkasten. Der Kasten selber, der als Wanne dienen soll, enthält sämtliche Instrumente, welche mit metallenen Stegen befestigt sein können oder in einem herausnehmbaren Einsatz liegen, während der Deckel in seiner Höhlung die Arzneien und die Nebenapparate birgt, welche nicht desinfiziert zu werden brauchen.

Wie bei einem Lebewesen und einem Organ Größe und Gestaltung abhängt von der Funktion, so ist bei einem Instrumentarium dasselbe der Fall, und es kann bei der Beurteilung eines solchen nur der Gesichtspunkt maßgebend sein, welches die gewollte Leistung ist und wie weit sich das beste der vorhandenen Instrumente diesen Anforderungen nähert. Die Summe aller unbedingt nötigen und gegenwärtig am meisten empfehlenswerten Instrumente wird man am leichtesten finden, wenn man der Reihe nach die Operationen betrachtet, welche der Geburtshelfer ausführen muß, denn ein Instrumentarium, das Anspruch auf Vollständigkeit macht, muß ihn in den Stand setzen, alle bekannten notwendigen Operationen in der sachgemäßesten Weise auszuführen. Diejenigen Operationen, die keiner besonderen Instrumente bedürfen, können hier ohne Besprechung kurz zusammengefaßt werden. Folgende Operationen muß das Instrumentarium jedes Geburtshelfers ermöglichen.

Vorbereitende Operationen:

I. Subjektive und objektive Desinfektion.
II. Entleerung von Blase und Rektum.
III. Künstliche Frühgeburt.
IV. Beckenmessung.
V. Narkose.

Entbindende Operationen:

I. Extraktion des lebenden Kindes bei Schädellagen.
II. Extraktion des lebenden Kindes bei anderen Lagen.
III. Extraktion des toten Kindes bei Schädellage.
Perforation und Kephalotrypsie.
IV. Extraktion des toten Kindes bei anderen Lagen. Embryotomie.
V. Kaiserschnitt (Porro).
VI. Sonstige blutige Operationen.
Damminzision und Muttermundinzision.

Operationen der Zeit nach der Geburt:

I. Uterusausspülung (Curettement).
II. Uterustamponade.
III. Kochsalzinfusion und Bluttransfusion.
IV. Behandlung des Asphyxie des Neugeborenen.

Nur seine Hände wendet der Geburtshelfer an:

I. Bei der Wendung.
II. Extraktion am Steiß.
III. Reposition bei Nabelschnurvorfall.
VI. Expression nach Kristeller.
V. Entfernung der Nachgeburtsteile.

Geht man diese obenerwähnten Operationen in bezug auf die nötigen Instrumente durch, so wird man finden, daß es eine kleine Zahl von Instrumenten gibt, deren Anschaffung man nicht als unumgänglich nötig, aber doch als empfehlenswert bezeichnen muß. Trotzdem ist die Gesamtzahl kleiner als in einer anderen Disziplin der praktischen Medizin.

Subjektive und objektive Desinfektion.

Bei den großen Umwälzungen, welche die Lehren der Antisepsis gerade in der Geburtshilfe verursacht haben, sollte man meinen, daß eine sachgemäße Desinfektion vor größeren geburtshilflichen Operationen schon längst Gemeingut aller Ärzte geworden sein müßte. Dennoch kann man nur von der Reinigung der Hände und Instrumente sagen, daß sie überall nach bestimmten Prinzipien ausgeführt wird. Die Desinfektion der Kreißenden aber, das was Auvard als toilette génitale de la femme bezeichnet, wird wohl nur in den Kliniken mit der von Auvard empfohlenen Exaktität ausgeführt.

Auvard zeigte, daß es nicht genügt, eine Frau, wie es in der Pariser Klinik üblich war, in einem Bad von lauem Seifenwasser sorgfältig zu reinigen. Auch wenn ihr dann alle 3 Stunden eine Ausspülung mit mehreren Litern antiseptischer Flüssigkeit gemacht wird, selbst wenn sie vor jeder Operation noch einmal besonders sorgfältig wiederholt wird, ist dies nach Auvard nicht ausreichend. Auvard bließ Tanninpulver in die Vagina und demonstrierte die Unmöglichkeit, durch noch so massenhafte Spülung dasselbe vollständig herauszubefördern. Die vollständige Entfernung gelang ihm nur, wenn er während der Irrigation jeden Punkt der Vagina mit dem Finger sorgfältig abwischte. Er bewies, daß das gleiche Verhalten für die sichere Reinigung des Zervikalkanals ausreichend sei. Dies sorgfältige Verfahren wird, obschon in den neuesten Lehrbüchern empfohlen, von den praktischen Ärzten fast nirgends ausgeübt; daher kann man sich nicht wundern, wenn nach der Statistik operative Eingriffe in der Privatpraxis für

die Kreißende nicht immer unbedenklich sind, und noch immer Puerperalfieberfälle häufig vorkommen.

Ein Grund für die mangelhafte Verbreitung der AUVARDschen Methode der Schleimdesinfektion vor Operationen liegt in der Schwierigkeit, Finger und Irrigatorkanüle in der Scheide oder gar im Zervikalkanal zugleich mit der Sorgfalt zu gebrauchen, wie sie unbedingt nötig ist. Um diese Schwierigkeit zu beseitigen, hat AUVARD eine kleine Vorrichtung ersonnen, die er doigtier irrigateur nannte. Es ist dieses ein breiter Gummiring, mit dem die Spitze eines dünnen Irrigatorrohres am Zeigefinger befestigt wird. So ist es möglich, jede Stelle des Zervikalkanals zugleich abzuwischen und zu bespülen[1].

Bei der Einfachheit, Zweckmäßigkeit und Billigkeit dieses kleinen Apparates wird derselbe wohl bald in keinem Instrumentarium fehlen. Außer dem Irrigator mit dieser Vorrichtung und einer Wurzelbürste zur Reinigung der Hände und einer zweiten zur Reinigung der Vulva müßte der Arzt noch ein Rasiermesser zum Entfernen der Schamhaare in seinem Besteck führen.

Der Nutzen desselben besteht nicht nur in dem Entfernen der niemals aseptisch zu erhaltenden Haare, sondern auch in der mechanischen Reinigung durch Entfernen der obersten Hautschichten. Das Rasieren sollte daher ausgeübt werden, wo es nur immer gestattet wird. Auch bei Operationen, die nicht die Vulva oder den Damm betreffen, ist die Entfernung der Haare indiziert, denn leicht kann eines der einzuführenden Instrumente mit den Haaren in Berührung kommen. Eine vorhergegangene Berieselung derselben mit Antisepticis bietet nicht entfernt soviel Sicherheit der Asepsis, da der Fettgehalt der Haare ein Eindringen wässeriger Flüssigkeiten verhindert. Mehr Erfolg verspräche das gründliche Einreiben antiseptischer Öle, wie Thymian oder Eukalyptusöl, welche vor dem wirkungslosen Karbolöl noch den Vorzug besitzen, äußerst wohlriechend zu sein. Ganz abgesehen von der erleichterten Reinhaltung der Vulva und deren Umgebung im Wochenbett und der dadurch ermöglichten Fernhaltung von sehr lästigen Ekzemen, welche bei schmutzigen Personen recht häufig sind, hat man nach prophylaktischem Rasieren eine große Erleichterung beim Nähen von Einrissen, die bei schweren Geburten nicht immer zu vermeiden sind, und eine größere Wahrscheinlichkeit der prima intentio bei deren Heilung.

Durch die energische Anwendung von Seife desinfiziert man zugleich die Umgebung der Vulva; denn neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß schon eine 10%ige Seifenlösung stark antiseptisch wirkt. Es erklärt sich dies wahrscheinlich aus dem Gehalt der Seifenlösung an freier Natronlauge. Die Alkalisalze der höhern Fettsäuren erleiden nämlich nach V. MEYER im Wasser eine teilweise Spaltung. Es entsteht einerseits freies Alkali,

[1] Travaux D'Obstétrique du Docteur AUVARD. Paris 1889.

andrerseits ein saures Salz, welches sich abscheidet und mit dem Wasser einen starken Schaum bildet. Das freie Alkali wirkt auf die Bakterien tötend, auf die fettartigen Körper und die Haut lösend ein. Der Schmutz wird losgelöst, und der Seifenschaum trägt durch Einhüllen desselben zu seiner leichteren Entfernung bei. Es ist also nicht nötig, durch Zusatz von Karbol die Haut stark zu reizen. Man spült dann den Schaum noch mit desinfizierender Flüssigkeit ab.

In England und Amerika gibt es chirurgische Kliniken, welche außer Wasser und Seife keinerlei Antiseptika anwenden und die gleichen Resultate erzielen, wie die übrigen.

Die Irrigatorvorrichtung ist am bequemsten zu verpacken, wenn auch das Gefäß aus Kautschuk gefertigt ist.

Von ZWEIFEL sind Heberschläuche empfohlen, bei denen man jedes Gefäß und jede Flasche als Irrigator benutzen kann, doch ist das Anhebern dabei zu unbequem. Da die Hebammen sämtlich Irrigatoren mit sich führen, kann sich der praktische Arzt in der Stadt die Mitnahme eines Irrigators sparen, er braucht dann bloß die verschiedenen Kanülen mitzubringen.

Entleerung von Rektum und Blase.

Zur Entfernung von Kotballen, welche ein Geburtshindernis abgeben können oder auch beim Durchschneiden des Kopfes Kreißende und Umgebung besudeln, braucht der Arzt bloß den Irrigator. Gewöhnlich aber hat schon die Hebamme mit einer Spritze ein Klistier gegeben. KOESTER hat darauf hingewiesen, wie häufig durch dünne harte Spitzen an den Klistierspritzen ein Ulcus traumaticum im Rektum zustande kommt, und der Arzt wird daher gut tun, zu sorgen, daß seine Patientinnen vor einer solchen schmerzhaften Affektion bewahrt bleiben, indem er sich die Spritze zeigen läßt und eventuell die Beschaffung einer neuen dicken und nicht zu harten Spitze fordert.

Zur Entleerung der Blase, welche in verschleppten Fällen eine sehr schwierige Operation werden kann, konkurrieren die elastischen, metallenen und gläsernen Katheter. Die Gummikatheter führen wegen ihrer Weichheit sowohl bei der Geburt wie im Wochenbett selten zum Ziel und kommen daher nicht in Betracht. Ein metallener Katheter dagegen versagt nie, und es ist die Mitnahme eines solchen daher notwendig. Im Notfalle kann man auch einen gewöhnlichen männlichen Katheter gebrauchen. Man muß aber schwache Nummern wählen, da die in der Schwangerschaft aufgelockerte Schleimhaut das Lumen der sonst so weiten Urethra bedeutend verengt. Die gewöhnlichen Metallkatheter haben den Nachteil, daß ihre Augen einen scharfen Rand besitzen und deshalb die sich dazwischendrängende Schleimhaut förmlich abrasieren. Wenn man aber den Blechrand nach innen umschlagen ließe, könnte man diesen Nachteil vermeiden und einen ebenso stumpfen Augenrand erhalten wie bei den gläsernen oder elastischen, welche

augenblicklich wegen des stumpfen Augenrandes im Wochenbett bevorzugt werden. Am besten führt der Arzt zwei Katheter mit sich, einen metallenen für die Geburt und einen elastischen oder gläsernen, welcher für den Gebrauch im Wochenbett bei der Patientin gelassen wird.

Künstliche Frühgeburt.

Die große Zahl der erfundenen und noch gebräuchlichen Instrumente und Methoden zeigt deutlich, daß eine zufriedenstellende Methode noch nicht erfunden worden ist. Der Grund dafür liegt offenbar darin, daß wir den physiologischen Reiz, welcher das Gebärzentrum in Tätigkeit versetzt und den Eintritt der Geburt hervorruft, nicht kennen, ihn also auch nicht nachahmen können. Ein Mittel für die direkte Reizung dieses Zentrums hat man nicht, sondern man hat alle Faktoren probiert, welche erfahrungsgemäß Uteruskontraktionen auslösen, was noch nicht den Eintritt der Geburt garantiert. Die folgende Einteilung soll eine Übersicht geben über die gebräuchlichsten Methoden.

Man hat eine reflektorische Reizung des Gebärzentrums versucht.

I. Durch Änderung des Uterusinnendruckes[1]:

a) Vermehrung desselben durch Einlegen Krausescher Bougies oder des Kolpeurynters,

b) Verminderung desselben durch Blasensprengung, durch Finger, Uteruskatheter, scharfe Häkchen, Troikart oder Gänsefeder (Schroeder).

II. Durch Reizung der im Cervix verlaufenden Nerven:

a) durch den galvanischen Strom,

b) durch Dehnung (Sphenosiphon von Schnakenberg, Dilatatorien von Osiander, Busch, Mende, Krause, Barnes und Garnier, Preßschwamm, Laminaria),

c) durch direkten Druck (Scheidentamponade, Scheidenkolpeurynter),

d) durch Temperaturunterschied (aufsteigende Uterusdusche).

III. Durch Reizung von den Brustdrüsen aus: elektrischer Schröpfkopf (Freund), Saugen nach Scanconi.

IV. Reizung durch innere Mittel: Ergotin, Pilocarpin, Hydrastis canadensis.

Um unter dieser großen Zahl die beste Methode herauszufinden, muß man sehen, welche den Bedingungen am meisten genügt, die wir zu stellen berechtigt sind, nämlich absolute Unschädlichkeit für Mutter und Kind und Sicherheit des Erfolges. Da wir ein stets schnell und sicher wirkendes Mittel nicht haben, so muß der Grad der Erfüllung der zweiten Forderung maßgebend sein. Wegen Nichterfüllung der ersten Forderung brauchen

[1] Die physiologische Vermehrung durch Wachstum des Kindes ruft vielleicht deshalb den Eintritt der Geburt nicht hervor, weil bei der Langsamkeit des Vorganges die Differenz in der Zeiteinheit den Schwellenwert für Reize nie erreicht.

nicht berücksichtigt zu werden die Dilatatorien aus festem Material, die blasensprengenden Instrumente wegen der Gefahr für das Kind, Preßschwamm und Laminaria, weil sie im Mutterkörper nicht aseptisch zu erhalten sind, alle inneren Mittel wegen der Gefährdung der Mutter. Als ganz unzuverlässig fallen ferner fort die Saugmethode nach SCANCONI, die aufsteigende Uterusdusche und die Scheidentamponade sowie der Scheidenkolpeurynter.

Es konkurrieren also bloß noch KRAUSEsche Bougies, die Gummidilatatorien und der elektrische Strom. Letzterer kann wegen der Kostspieligkeit und langen Dauer der Operation vorläufig noch nicht empfohlen werden. Von den beiden übrigbleibenden Methoden verdient die Einlegung KRAUSEscher Bougies wegen ihrer Billigkeit und größeren Einfachheit in der Anwendung den Vorzug, obwohl beide Methoden sich in bezug auf Sicherheit in der Erregung von Wehen gleichstellen. Es sollte also eine Anzahl KRAUSEscher Bougies jedem Instrumentarium einverleibt werden, wenn auch die Methode noch nicht als eine vollkommene zu bezeichnen ist.

Beckenmessung.

Der Arzt bedarf unbedingt eines Instrumentes, mit dem er einige äußere Beckenmaße messen kann, zur Messung der weit wichtigeren inneren Maße kann er sich mit annähernder Genauigkeit seiner Finger bedienen. Da das Problem, die Entfernung zweier Punkte eines unregelmäßig gestalteten Körpers zu messen, durch Erfindung des Tasterzirkels schon lange gelöst war, so brauchten die Ärzte, als sie anfingen sich mit Beckenmessungen zu beschäftigen, nur diesen für ihre Zwecke umzuändern, mit einem messenden Kreisbogen zu versehen und die Spitzen durch Knöpfe unschädlich zu machen. Von den verschiedenen Formen dieser Beckentasterzirkel ist die von COLLIN angegebene die einfachste und raumsparendste. Zugleich kann man mit diesem Instrument innere und äußere Maße nehmen, da die Arme aneinander vorbeigeschoben werden können, so daß die Knöpfe bald nach innen, bald nach außen zeigen. Da die unvermeidlichen Fehler einer solchen Messung, bedingt durch die unkontrollierbare Dicke der Weichteile, über einen Zentimeter betragen können, so braucht die Genauigkeit der Skala nicht größer zu sein, als ein halber Zentimeter, da doch erst das Mittel mehrerer Messungen ein brauchbares Resultat liefern kann. Der wahrscheinliche, durch das Instrument bedingte Fehler ist dann kleiner als ein Viertel Zentimeter. Die Mitnahme eines Instrumentes zur Messung der Conjugata vera ist nicht unbedingt zu fordern, da eine solche Messung schwierig und doch nicht genau ist. Besser ist jedenfalls eine genaue Bestimmung der persönlichen Fehler bei der Fingermessung durch Übung am Becken, bei denen man die erhaltenen Resultate direkt kontrollieren kann. Wünscht man aber ein Instrument, so wähle man den VAN HUEVELschen oder SKUTSCHschen Pelvimeter, die einfach und annähernd genau sind. Sie sind jedenfalls besser als die große Zahl der zu diesem

Zweck erfundenen Instrumente, als deren originellstes die Armata manus genannte Vorrichtung von Köppe genannt zu werden verdient. Eine Methode, mit Sicherheit alle Maße zu finden, welche von dem Arzt in der Praxis leicht zu verwenden wäre, gibt es noch nicht.

Außer dem Beckenmesser muß noch ein Zentimetermaß im Besteck bereitliegen, welches etwaige Asymmetrien aufdecken und bei zu großem Leibesumfange den Verdacht auf Zwillingsschwangerschaft nahelegen kann. Letztere kann durch den Tasterzirkel sicher festgestellt werden, wenn man nach Ahlfeld den Abstand des vorliegenden Teiles von dem großen Kindsteil mißt, der am weitesten entfernt im Fundus liegt. Man erhält dann bei Zwillingsschwangerschaft ein so großes Maß, daß die beiden Teile unmöglich einer Frucht angehören können.

Narkose.

Die Narkose ist eines der wichtigsten Hilfsmittel des Geburtshelfers, denn sie ermöglicht oft erst eine sachgemäße Ausführung schwieriger Operationen, die bei starkem Widerstand der Patientinnen unmöglich schonend ausgeführt werden könnten. Allgemein gilt es jetzt für erlaubt, bei Geburten die Narkose auch ohne Zuziehung eines Kollegen einzuleiten, da erfahrungsgemäß die Kreißenden das Chloroform besser vertragen als alle sonstigen Patienten, und Todesfälle, welche allein dem Chloroform zugeschrieben werden müßten, bei geburtshilflichen Operationen noch nicht bekanntgeworden sind. Vielleicht erklärt sich die größere Widerstandskraft Kreißender aus der physiologischen Herzhypertrophie während der Schwangerschaft, welche von Bollinger auf $^{1}/_{25}$ des ursprünglichen Herzgewichtes geschätzt wird. Außerdem befinden sich ja auch diese Frauen im widerstandsfähigsten mittleren Lebensalter.

Leider hat diese Ungefährlichkeit der Narkose quoad vitam einige Geburtshelfer dazu verleitet, in jedem Fall zu narkotisieren, auch bei normal verlaufenden Geburten, und dies Verfahren allen Kollegen zu empfehlen. Nun muß aber jede noch so glückliche Narkose als eine erhebliche Schädigung angesehen werden, besonders bei Kreißenden, da Versuche gezeigt haben, daß in jedem Falle ein erhöhter Zerfall von roten Blutkörperchen stattfindet. Diese führt oft zu Bilirubinurie, manchmal sogar zu Hämoglobinurie, ferner geht das Chloroform stets in die Muttermilch und in das Blut des Kindes über. Auch kann es zu atonischen Nachblutungen in der Nachgeburtsperiode kommen, wie Fritsch festgestellt hat, was sich aus einer Parese des Gefäßzentrums erklären läßt, die nach der vorangegangenen Reizung nichts Wunderbares hat. Wenn nun auch das in das kindliche Blut übergegangene Chloroform keine in die Augen fallende Schädigung des Kindes herbeiführt, kann man doch die Möglichkeit einer latenten Schädigung des kindlichen Organismus nicht von der Hand weisen, und kein gewissenhafter Arzt wird wohl die Aufhebung eines physiologischen Schmerzes für

äquivalent halten den angeführten schädlichen Folgen der Narkose, wenn man von den ethischen und physiologischen Rücksichten, die einer jedesmaligen Narkose widerraten, ganz absehen will.

Durchaus nicht gleichgültig ist die Art, wie das Chloroform zugeführt wird. Versuche an Tieren, welche sehr empfindlich gegen dieses Gift sind und daher mit großer Genauigkeit die beste Art der Einwirkung von Chloroform erkennen lassen, haben gezeigt, daß es weniger auf die obsolute Menge des verbrauchten Chloroforms ankommt, als daß man für eine bestimmte Menge verfügbaren Sauerstoffs bei jedem Atemzuge sorgt. Es müßte also eine Vorrichtung vorhanden sein, welche verhindert, daß der Prozentgehalt der eingeatmeten Luft an Chloroform ein bestimmtes Maß überschreite. Ein solcher Apparat ist in vollkommener Weise noch nicht konstruiert.

Die neue Tropfmethode von ANSCHÜTZ, welche alle bisherigen übertrifft, sorgt zwar dafür, daß in der Zeiteinheit stets die gleiche Menge eingeatmet wird, dagegen ist der Prozentgehalt der Luft an Chloroform um so größer, je langsamer geatmet wird.

Der JUNKERsche Apparat läßt Luft durch Chloroform durchblasen mittels eines Gummiballes, natürlich wird der Gehalt der Luft an Chloroform entsprechend der verschiedenen Größe der Luftblasen ein wechselnder sein.

Am einfachsten, aber bei unvorsichtiger Anwendung ohne Tropfapparat am schlechtesten ist die ESMARCHsche Maske aus Baumwollstoff, welche wegen ihrer Durchlässigkeit schon sehr schmerzhafte Chloroformekzeme verursacht hat dadurch, daß Tropfen über das Gesicht gelaufen waren; außerdem ist die Zufuhr eine ganz unregelmäßige, bald zu klein, bald zu groß.

Nach oben Gesagtem ist der Gebrauch des ANSCHÜTZschen Chloroforms in der vorgeschriebenen Weise vorläufig am meisten zu empfehlen, da ein idealer Apparat, bei welchem die Atmung die Zufuhr reguliert, noch nicht existiert.

Eine Ersparung an Chloroform erzielt man, wenn man vor Einleitung der Narkose eine ziemlich starke Morphiumeinspritzung macht; es ist die kombinierte Chloroform - Morphiumnarkose in Deutschland deshalb am meisten üblich.

Außer dem Chloroformapparat ist also eine PRAVAZsche Spritze für das Besteck des Geburtshelfers unentbehrlich.

Andere Anästhetika als das Chloroform kommen für den Geburtshelfer nicht in Betracht, da die ungefährlichste Narkose, die Stickoxydul-Sauerstoffnarkose in komprimierter Luft nach P. BERT, wegen der Unmöglichkeit der Beschaffung für den praktischen Arzt nur für Kliniken in Betracht kommt.

Die Anwendung lokaler Anästethika, wie Kokain, ist bei kleinen Eingriffen fast immer überflüssig, besonders nach einer Morphiumeinspritzung, da die Schmerzempfindlichkeit Kreißender meist in überraschender Weise herabgesetzt ist. So soll eine prophylaktische Damminzison fast gar nicht schmerz-

haft empfunden werden; Operationen an der Portio sind ja auch außerhalb der Schwangerschaft schmerzlos.

Extraktion des Kindes bei Schädellagen.

Für die Extraktion des lebenden Kindes bei Schädellage hatte die ärztliche Kunst kein Mittel bis zur Erfindung der Zange durch CHAMBERLEN in der ersten Hälfte des 17. Jahrhunderts. Seitdem sind über 200 angeblich neue Zangen erfunden worden, so daß man fürchten könnte, der Arzt müßte sich eine große Zahl dieser Instrumente beschaffen, um für jeden speziellen Fall das beste Instrument zu besitzen; es stellt sich aber heraus, daß keine der 200 Neuerungen das ursprüngliche Instrument wesentlich verbessert, denn auch die Hinzufügung einer Beckenkrümmung ist nicht so wichtig, als es vielleicht scheint, da die Zange beim Gebrauch bisher durchaus nicht so gehalten wurde, daß die Beckenkrümmung mit der wirklichen Krümmung des Beckens auch nur annähernd übereinstimmte. Alle kleinen Änderungen an Schloß und Griff haben wohl die Anwendung des Instruments erleichtern helfen, aber nicht eine einzige neue Indikation zur Anwendung gebracht gegenüber der Zange des genialen Erfinders, welche eine genaue Kopfkrümmung besaß, aber keine Beckenkrümmung, und sonst ganz nach Art einer großen Schere geformt war.

Doch hat bei der Wichtigkeit der Zange auch eine kleine Modifikation einen solchen Wert für den Geburtshelfer, daß es sich wohl lohnt, festzustellen, welche der bekannten Zangen man als die beste erklären muß. Dabei wird sich auch herausstellen, ob die Fehler, die der besten Zange noch anhaften, unvermeidliche und in dem Wesen des Grundgedankens begründete sind, oder ob neue Modifikationen, die wesentliche Verbesserungen darstellen, wahrscheinlich oder auch nur möglich sind. Subjektive Empfehlung einer Zange als die beste hat ihren Wert nur in der Autorität, welche der Anratende genießt, er wäre also im vorliegenden Falle gleich Null.

Maßgebend für die Beurteilung, muß wie überall, auch hier die Vorstellung von der Wirkungsweise des Instruments sein, und über diese herrschen noch nicht überall gemeinsame und präzise Vorstellungen. Die meisten nehmen heute nach langem Streit, ob Druck oder Zug oder beides die Hauptwirkung sei, an, die Zange wirke nur durch Zug, wobei sie allerdings zugeben, daß bei der Anwendung ein gewisser, möglichst kleiner Druck nötig sei.

Eine einfache Betrachtung der mechanischen Verhältnisse lehrt, daß, um einen Körper durch Zug an einem andern fortzubewegen, man einen Druck auf den ersteren ausüben muß an den zu berührenden Stellen, der hier genau genug als gleich groß wie der Zug angegeben werden kann. Stellen sich der Vorwärtsbewegung des Kopfes Hindernisse in den Weg, und muß deshalb der Zug verstärkt werden, so wächst der Druck am Kopf genau um die gleiche Größe, oder die Zange gleitet ab. Das Mindestmaß, um das

die Zangengriffe zusammengedrückt werden müssen, hängt also nicht ab von unserer Willkür, sondern von dem Widerstand, welcher sich der Vorwärtsbewegung des Kopfes entgegenstellt, möge dieser vom Becken oder von den Weichteilen stammen.

Von Wichtigkeit ist, daß bei der gewöhnlichen Zange der Druck aufhören darf, sowie man aufhört zu ziehen, ein Vorteil, der bei den Axenzugzangen wegfällt.

Ob der notwendige Druck auf den Kopf schädlich ist oder nicht, die durch ihn verursachte Konfiguration des Kopfes auch nützlich sein kann, ist eine Frage, die heute allgemein dahin beantwortet wird, daß der Druck nur schade. Man führt zum Beweise an, daß der gerade Durchmesser sich verbreitern müsse, da der Druck mehr im queren stattfindet. Man kann dem entgegenhalten, daß der dritte Durchmesser des Kopfes, welcher auf der Beckeneingangsebene senkrecht steht, sich verlängern muß, wenn die Zange den queren, Promontorium und Symphyse den geraden Durchmesser verkleinert. Eine Verlängerung in diesem Durchmesser muß aber ein für das Tiefertreten des Kopfes sehr günstiges wurstförmiges In-die-Länge-Ziehen des Kindsschädel zur Folge haben. Daß der kindliche Schädel konfigurationsfähig genug ist, das beweisen die seltsamen Schädelformen nach Stirn und Gesichtslagen, welche jeden Durchmesser bedeutend verändert zeigen.

Um den notwendigen Druck in möglichst unschädlicher Weise wirken zu lassen, muß die Zange mit möglichst vielen Punkten des Kopfes in Berührung gebracht werden, wodurch der Druck auf eine einzelne Stelle proportional mit der Größe der Berührungsflächen abnimmt. Zwei Vorrichtungen an der Zange sollen diesen Anforderungen genügen, die Kopfkrümmung und die Fensterung der Löffel. Letzteres scheint auf den ersten Blick das Gegenteil zu bewirken, nämlich die Anzahl der Berührungspunkte zu vermindern, in Wirklichkeit liegt der übrigbleibende Teil der Löffel durch die jetzt vorhandene größere Elastizität mehr dem Kopfe an, als ein undurchbrochenes Blatt. Die Kopfkrümmung stimmt als Durchschnittsmaß doch nur sehr ungenau mit der Wirklichkeit überein, und erst eine durch den Druck bewirkte Formveränderung der Löffel stellt eine größere Kongruenz der Berührungsflächen her. Ferner macht auch die Fensterung die Löffel leichter.

Da die kindlichen Weichteile sich durch die Fenster hindurchdrängen, wirken diese auch noch raumersparend; freilich können bei unvorsichtiger Handhabung Verletzungen, wie das Abreißen eines gefaßten Ohres dabei vorkommen.

Von Wichtigkeit für bequemen Gebrauch ist die Konstruktion des Schlosses, welches sich leicht zusammenbringen lassen und dann doch fest schließen lassen muß. Beide Bedingungen erfüllt in idealer Weise das von BRÜNNIGHAUSEN angegebene sogenannte deutsche Schloß, während das französische sich schwer zusammenbringen, das englische nicht fest genug sich schließen läßt.

Eine überall passende Beckenkrümmung läßt sich der Zange nicht geben, wegen der Verschiedenheit der menschlichen Becken, doch ist eine leichte Krümmung nützlich, um eine Quetschung des Dammes zu vermeiden.

Die Zangengriffe dürfen nicht zu dünn sein und müssen gestatten einen starken Zug auszuüben, ohne daß man die Hand stark zusammenpressen braucht, was man am leichtesten durch ein paar querstehende Teile erreicht. Das Anbringen einer Dammkrümmung, wie sie früher eine große Zahl von Zangen besaß, ist als ganz wirkungslos jetzt seit langem aufgegeben.

Da die Zange wie jeder Körper, der den Cervix uteri dehnt, wehenerregend wirkt, so führte die Idee von der Schädlichkeit dieses Einflusses bei Kilian zur Erfindung einer galvanischen Zange, welche merkwürdigerweise weniger reizend wirken sollte; sie hat der verfehlten Idee entsprechend nichts geleistet. Heute sieht man die reflektorische Erregung von Wehen als eine erwünschte Zugabe zur sonstigen Wirksamkeit der Zange an.

Eine weitere gute Eigenschaft dieses Instrumentes ist die vorbereitende Erweiterung der mütterlichen Weichteile vor dem Durchtritt der größten Peripherie des Kopfes, da erstere wie auf zwei schiefen Ebenen auseinandergezogen werden und nicht, wie bei dem natürlichen Vorgang, bei der viel stärkeren Krümmung des kindlichen Kopfes sogleich dem größten Durchmesser den Durchgang gestatten müssen. Notwendig zu diesem Zwecke ist, daß die genaue Kopfkrümmung nicht dicht am Schloß beginnt, da eine größere Länge der schiefen Ebene das vorbereitende Auseinanderziehen der Vaginalwände in schonendster Weise betätigt.

Der Hauptzweck der Zange ist zweifellos der, daß man mit ihrer Hilfe imstande sein soll, eine Geburt bei normalen Beckenverhältnissen, wenn nötig, schnell zu beenden, bei pathologischen Verhältnissen den Austreibungskräften, wenn sie den Widerständen gegenüber zu schwach sind, durch Zug am kindlichen Kopf zu Hilfe zu kommen.

Fassen wir nach oben Gesagtem die Forderungen zusammen, welche wir an eine gute Zange stellen dürfen, so müssen die Löffel mit Fensterung und mit Kopf- und Beckenkrümmung versehen sein, die Griffe müssen dick, mit Querhandhaben ausgestattet und mit einem deutschen Schloß verschließbar sein. Der größte Durchmesser der Kopfkrümmung darf nicht zu nahe am Schloß liegen.

Allen diesen Anforderungen entspricht die Naegelsche Zange, welche daher als die augenblicklich beste anerkannt werden muß, wenn auch eine große Reihe anderer Zangen ihr nur wenig nachstehen.

Die Vorwürfe, welche man der Naegelschen Zange auch bei sachgemäßem Gebrauch machen kann, sind: Die Gefährdung des Kindes durch Druck, welcher proportional den vorhandenen Widerständen wächst und eine Quetschung der mütterlichen Weichteile durch die raumverengende Wirkung der Zangenblätter. Bei unsachgemäßem Gebrauch könnte man noch eine Leporelloliste von möglichen Nachteilen aufstellen. Die beiden

obengenannten Nachteile aber sind in dem Wesen der Erfindung begründet und können durch keine Modifikation des Grundgedankens verkleinert oder gar beseitigt worden, so daß man eine wesentliche Verbesserung der jetzigen besten Zange als unwahrscheinlich bezeichnen muß.

Die Abhängigkeit des schädlichen Druckes von dem ausgeübten Zug, der seinerseits durch die Widerstände bemessen wird, ist ja oben dargetan worden und auch bei Anfertigung aus bestem Material werden Zangenblätter immer Raum beanspruchen. Es ist allerdings möglich, den Druck durch Verteilung auf noch mehr Stellen des kindlichen Kopfes unschädlicher zu machen, man vergrößert aber dann unfehlbar den zweiten Nachteil, weshalb die Zangen mit mehr als zwei Blättern als unpraktisch längst verworfen worden sind.

Ungerechtfertigt aber ist ein dritter Vorwurf, welcher der NAEGELschen Zange noch gemacht wird, welcher ausführlichere Zurückweisung verdient, nämlich der, daß ein überflüssig starker Druck auf die mütterlichen Teile ausgeübt werden müsse, weil die Zugrichtung an den Griffen nicht in Übereinstimmung gebracht werden könne mit dem Wege, welchen der Kopf des Kindes einzuschlagen gezwungen wäre. Diesen Nachteil sollen die Axenzugzangen vermeiden, welche eine nicht unbeträchtliche Verbreitung bereits gefunden haben. Die Gegner der Axenzugzangen begnügten sich mit Einwürfen, welche sich nicht aufrechterhalten ließen, indem sie sagten, die Axenzugzangen seien zu kompliziert, zu unzuverlässig, in bezug auf Asepsis nicht unbedenklich. So konnten die Anhänger der Axenzugzangen behaupten, daß gegen das Prinzip ihrer sogenannten Verbesserung nichts einzuwenden sei[1].

Folgendes ist die von TARNIER, LAHS, SÄNGER, BREUS, NIEBERDING und BUMM, verfochtene Theorie der Axenzugzangen: Ein überflüssiger Druck auf die mütterlichen Weichteile sei nur zu vermeiden, wenn der ausgeübte Zug an den Zangengriffen genau in die Richtung der Führungslinie fiele. Da diese eine krumme Linie ist, so wird ihre Richtung in jedem Punkt erkannt durch Ziehung der Tangente, d. h. der Verbindungslinie zweier unendlich naher Punkte. Es sei nun unmöglich, an den Griffen der gewöhnlichen Zange einen Zug in dieser Richtung auszuüben, da die Tangente an die Führungslinie in der Höhe der Eingangskonjugata dicht an der Spitze des Steißbeines vorüberführe. Ein Senken der Zange bis die Griffe in dieser Richtung stehen, sei wegen der Weichteile des Dammes unmöglich. Diese Ausführung ist unwiderleglich bis auf eine Ungenauigkeit in der letzten Angabe; denn bei genauer Konstruktion trifft die obenerwähnte Tangente sogar die knöcherne Beckenwand in der Höhe der Articulatio sacrococcygea, was noch mehr für die Axenzugzangen zu sprechen scheint. Nun zeigt aber ein Blick auf die mit drei Gelenken versehene neueste TARNIERsche

[1] BUMM, Über Axenzugzangen. *Volkmannsche Sammlung klinischer Vorträge*, Nr. 318, Serie 11, Heft 8.

Axenzugzange, daß die äußerste Zugrichtung, welche das Instrument gestattet, in die Verbindung der Steißbeinspitze mit dem Zugstabzangenlöffelgelenk fällt. Diese Linie weicht noch um etwa 10° von der Anfangsrichtung der Führungslinie ab, so daß also bestenfalls eine gradweise Verbesserung nur mit der Axenzugzange erreicht wäre.

Das Axenzugzangenmodell Tarniers vom Jahre 1874 besteht aus einem langen Levretschen Forceps, deren Löffel durch eine Fixationsschraube einander genähert werden können. Der Zugapparat besteht aus den Zugstäben und dem Zuggriff. Die beiden Zugstäbe, zwei dünne Stahllamellen, sind dicht hinter der Fensteröffnung der Löffel mit einer Art Kugelgelenk allseitig beweglich befestigt. Der Zuggriff artikuliert mit den Zugstäben und enthält ein Querholz, welches seinerseits beweglich mit dem Zuggriff verbunden ist.

Die gewöhnliche Zange erlaubt nun keineswegs bloß einen Zug in der Richtung der Griffe, sondern durch Kombination von Druck und Zug kann man die Bewegung eines mit den Löffeln gefaßten Gegenstandes in jede Richtung, selbst direkt nach oben bewirken, im Gegensatz zu den Axenzugzangen, welche wegen der Gelenke nur Zugwirkung zulassen. Übe ich mit der rechten Hand einen Druck auf die Griffe nach dem Promontorium zu, und ziehe ich gleichzeitig in der Richtung der Griffe mit der linken Hand, so wird die Resultante nach dem Parallelogramm der Kräfte zwischen der Richtung auf das Promontorium und der Richtung der Stangengriffe jede beliebige Diagonale einschlagen können, je nachdem der Druck oder der Zug, dessen Bemessung man vollständig in der Hand hat, überwiegt. Da die Richtung der Führungslinie auf jeden Fall in diese Grenzen fällt, so kann man mit der Naegelschen Zange einen Zug am Kopf, nicht an den Griffen, genau in der geforderten Richtung ausüben, was mit der Axenzugzange nicht immer so genau möglich ist.

In der Operationslehre von Fritsch findet sich die Angabe, es sei bei engem Becken und hochstehendem Kopf besonders vorteilhaft, unter Heben der Griffe den Kopf gegen das Promontorium zu drücken und ihn so an demselben vorbeizuziehen. Dieses Verfahren entspricht genau den Anforderungen der obenerwähnten Theorie von der besten Anwendungsweise der Naegelschen Zange. Werden gleich anfangs die Griffe stark gesenkt, wie die alte Vorschrift lautet, so haben die Axenzugzangen einen kleinen Vorteil.

Es ließe sich leicht zeigen, daß auch die andern behaupteten Vorteile der Axenzugzangen in Wirklichkeit nur Nachteile darstellen, doch kam es hier nur darauf an, zu prüfen, welche Zange die beste sei, was wohl aus dem oben Gesagten genügend hervorgeht.

Eine kleinere und leichtere Beckenausgangszange dem Instrumentarium beizufügen, kann wohl angeraten werden, doch ist sie keineswegs unentbehrlich.

Der Simpsonsche Air-Traktor, eine steife Kappe, welche durch Luftverdünnung am kindlichen Kopfe festgesaugt wird, hat sich keine Verbreitung

zu erringen gewußt, obgleich das Instrument vor der Zange theoretisch Vorteile voraus hat, da beide Vorwürfe, welche man der Zange machen muß, hier fortfallen, dafür fehlen ihm die Vorteile, außer der direkten Zugwirkung, welche die Anwendung der Zange noch im Gefolge hat, nämlich die Wehenerregung, die Konfiguration des Kopfes und die vorbereitende Erweiterung der mütterlichen Teile.

Extraktion des lebenden Kindes bei andern als Schädellagen.

Zur Vornahme dieser Operation, zu denen auch die Wendung gehört, braucht der Arzt nur seine Hand, wenn ihm auch in manchen Fällen eine Wendungsschlinge willkommen sein wird. Zur Aufnahme einer solchen in das Instrumentarium kann man schon wegen der Einfachheit und Billigkeit dieses Hilfsmittels raten, wenn es auch nicht als unentbehrlich bezeichnet werden kann. Doch kann es in manchen Fällen von Steißlage einem nicht sehr routinierten Geburtshelfer äußerst schwerfallen, den Zug an der Hüftbeuge statt mit der durchgeführten Schlinge mit dem gekrümmten Finger auszuüben.

Ein Nachteil der Schlinge liegt in der Möglichkeit der Durchschneidung der Haut des Kindes, auch bei vorsichtigem Operieren.

Geradezu überflüssig aber sind alle Schlingenträger und Führungsstäbchen, denn sie alle können, da im Dunkeln operiert werden muß, mit dem geschickten Gebrauch der Finger nicht konkurrieren.

Extraktion des toten Kindes bei Schädellagen. Perforation.

Ist das Kind tot, oder muß sein Leben wegen der Rücksicht auf das mütterliche Leben geopfert werden, so kann als Hauptgesichtspunkt für die Beurteilung der Güte der hierher gehörigen Instrumente die möglichste Schonung der mütterlichen Teile in Frage kommen. Schnelligkeit der Ausführung dieser so unangenehmen Operation, Einfachheit und Billigkeit können erst in zweiter Linie Berücksichtigung verdienen. Von einem ganz befriedigenden Instrument müßte man noch verlangen, daß es in keinem Falle seinen Dienst versagt. Ein solches Universalinstrument gibt es nicht und dasjenige, welches allen Anforderungen am nächsten kommt, nämlich der AUVARDsche Kranioklast, hat noch keine weite Verbreitung in ärztlichen Kreisen gefunden.

Die Perforation vor der Extraktion ist heute allgemein als notwendig erkannt, und zwar gibt man hier den scherenförmigen, dort den trepanförmigen Perforatorien den Vorzug, während die zahlreich erfundenen bohrerartigen Instrumente ganz aus der Mode gekommen sind. Ein gutes Perforatorium soll den härtesten Schädelknochen leicht durchdringen können, eine regelmäßige und für den Ausfluß des Gehirns hinreichende Öffnung machen und eine Verletzung der Mutter möglichst ausschließen. Wünschens-

wert ist die Fähigkeit, mit dem Instrument zugleich die Schädelbasis verkleinern zu können.

Diesen Anforderungen am meisten entsprechen die nach Art der Versenkbohrer konstruierten Perforatorien, welche noch den Vorteil unerreichter Einfachheit, Haltbarkeit und Billigkeit für sich haben, während man den scherenförmigen Perforatorien die Unregelmäßigkeit der Öffnung und ihre Machtlosigkeit der Schädelbasis gegenüber, den trepanförmigen das schwierige Ansetzen und das leichte Abgleiten vorwerfen kann. Ein solcher mit Verbesserungen versehener Bohrer ist von Pioretzki konstruiert worden, den man zugleich zur Durchbohrung der Wirbelsäule verwenden kann. Er ist also ein vielseitiges Instrument[1].

Einen solchen Bohrer stellt auch der eine Arm des Auvardschen Kranioklasten dar. Die Nachteile der bohrenden Perforatorien bestehen bloß in dem etwas langsamen Durchdringen der Knochen den scherenförmigen gegenüber, doch ist ein Abgleiten nicht leicht möglich.

Der Nutzen der Perforation besteht darin, daß nach dem Austritt von Gehirn der kindliche Schädel einer Verkleinerung keinen wirksamen Widerstand mehr entgegensetzt.

Zur Extraktion des perforierten Schädels konkurrierten bisher der Braunsche Kranioklast und die Kephalotribe, doch gewann der erstere immer mehr Anhänger. Der Auvardsche Kranioklast macht diese Konkurrenz gegenstandslos, indem er die Eigenschaften der beiden Instrumente in einfachster Weise in sich vereinigt.

Er besteht aus einem innern Blatt, welches als Perforatorium benutzt wird und nach Ausspülen des Gehirns in der Schädelhöhle verbleibt. Legt man jetzt ein zangenförmiges zweites Blatt außen an den kindlichen Schädel an und komprimiert mit Hilfe eines Kompressionsapparates, so stellt das Instrument einen Kranioklast dar, mit welchem man das Kind extrahieren kann. Macht diese Extraktion Schwierigkeit, so führt man auf der freien Seite des Schädels das dritte, größte Blatt ein. Durch Anziehen der Schraube nähert sich das dritte Blatt dem Kranioklasten und der Kopf wird zermalmt. So dient das Instrument zugleich als Kephalotribe. Dührssen empfiehlt dies Instrument nach langer Anwendung aufs wärmste.

Den einzigen Nachteil, bei Konjugaten unter $5^1/_4$ cm im Stich zu lassen, teilt der Auvardsche Kranioklast mit allen übrigen Instrumenten, die nicht die Summe seiner Vorzüge besitzen. Bei diesen hochgradigen Beckenverengerungen kam früher nur der Kaiserschnitt in Betracht, gewiß bei totem Kind und womöglich schon fiebernden Kreißenden der schwerste Entschluß, vor den ein Arzt gestellt werden kann. Der Engländer Barnes rät in diesen Fällen zur Verkleinerung der Schädelbasis durch Trennung der Knochen mit einem starken, ausgeglühten Stahldraht mit Hilfe eines

[1] Pioretzki, Über Embryotominstrumente. Doktordissertation. Breslau 1893.

Ekraseurs. So schwierig die Operation sein soll, läßt sich doch eine beliebige Verkleinerung mit ihr erreichen.

Wer den Ekraseur sparen will, der schon wegen seiner Brauchbarkeit auch bei Querlagen dringend empfohlen werden kann, der könnte einen Versuch machen mit einem Zusammendrehen des Stahldrahtes mit einer gewöhnlichen Kornzange. Wenn man sieht, wie bei der Knochennaht gewöhnlicher Eisendraht auch den harten Knochen Erwachsener durchschneidet bei unvorsichtigem Zusammendrehen, so wird man die Möglichkeit der Durchtrennung der Knochen des Kindes bei dieser Art der Anwendung nicht von der Hand weisen. Der Arzt hätte dann außer dem Auvardschen Kranioklasten und einer Kornzange nur einige gut ausgeglühte, nicht zu dünne Drähte von bestem Stahl mitzunehmen, um auch für die hochgradigsten Beckenverengerungen sachgemäß ausgerüstet zu sein.

Extraktion des toten Kindes bei andern als Schädellagen. Embryotomie.

Eine sehr große Zahl von Instrumenten ist für diese Operation empfohlen worden, und ihre Zahl wird durch Erfindungen noch stetig vermehrt, ohne daß einzelne Instrumente und Methoden sich allgemeine Verbreitung erringen konnten. Es sind alle Instrumente versucht worden, die wir zur Trennung von festen Körpern überhaupt besitzen, nämlich: Messer, Scheren, Haken, Bohrer, Guillotinen, Ekraseure und alle Arten von Sägen und Sägemaschinen[1].

In Deutschland wird am meisten der Braunsche Schlüsselhaken angewendet, trotzdem er zu den schlechteren Methoden gerechnet werden muß wegen der unvermeidlichen Alteration der mütterlichen Teile bei seiner Anwendung, wenn wir seine Leistungen vergleichen mit den Anforderungen, welche wir an ein gutes Embryotom stellen müssen. Ein solches muß alle Gewebe, also auch die Knochen leicht und sicher zu trennen vermögen, dem Operateur und der Mutter gegenüber gefahrlos und leicht zu handhaben sein. Vereinigte ein Instrument diese drei Eigenschaften mit allgemeiner Anwendbarkeit, so müßte man es als vollkommen bezeichnen.

Der Umstand, daß die Geburtshilfe ein solches Instrument nicht besitzt, erklärt die große Zahl von Erfindungen zu dem vorliegenden Zwecke und die geringe Übereinstimmung in den noch jetzt gebräuchlichen Methoden, denn das beste Instrument wird sich um so langsamer verbreiten müssen, je kleiner die Differenz zwischen ihm und den noch jetzt gebräuchlichen ist.

Am nächsten allen oben aufgestellten Anforderungen kommt der Stahldrahtekraseur und ihm fehlt zu einem vollkommenen Instrument nur die allgemeine Anwendbarkeit bei allen Querlagen; denn er durchtrennt rasch

[1] Eine ausführliche Darstellung und Beschreibung sämtlicher Embryotome findet sich bei Pioretzki, Breslau 1893.

und sicher alle gefaßten Teile und ist für Mutter und Operateur gleich ungefährlich. Nur kann seine Anlegung sehr schwierig, unter Umständen unmöglich sein. Seine Aufnahme in das Instrumentarium ist schon deshalb geboten, weil er auch bei Schädellagen unter Umständen das ultimum Refugium des Geburtshelfers sein kann[1].

An Ausdehnung der Anwendbarkeit wird der Ekraseur übertroffen von den Scheren, welche nie im Stich lassen und deshalb Anwendung verdienen, wo der erstere versagt; sie stehen ihm aber nach an Ungefährlichkeit und leichter Durchtrennung der Knochen. Doch zeigen die Nachteile der Scheren in noch höherem Grade alle Messer, Haken, Bohrer, Sägen und sonstige Embryotome, welche deshalb keine weitere Berücksichtigung verdienen.

Um die gewöhnliche Schere zu einer Durchtrennung von Knochen geeignet zu machen, muß man ihre schneidenden Teile verbreitern und verkürzen, die Arme dagegen verlängern. Dadurch erreicht man den doppelten Vorteil, daß die Kraft am langen, der Widerstand am kurzen Hebelarm angreift, und daß die Länge ein tiefes Einführen in den Genitalschlauch ermöglicht. Um in der Beckenhöhle ein leichteres Operieren zu gestatten, muß die Schere noch über die Fläche gebogen sein. Solche Scheren sind von Siebold für den Geburtshelfer konstruiert worden. Der Arzt braucht nach oben Gesagtem zur Ausführung der Embryotomie unbedingt eine Schere. Dringend anzuraten aber ist die Hinzufügung eines Ekraseurs, mehrerer Stahldrähte und eines dünnen Katheders zum Umlegen der Drahtschlinge.

Auch kann zu demselben Zweck und zum Tieferziehen der durchtrennten Teile ein stumpfer Haken empfohlen werden[2].

Kaiserschnitt.

Die Ausführung der Sectio caesarea erfordert keinen großen Bestand an Instrumenten, denn es genügen dazu ein Skalpell, ein geknöpftes Messer, zwei Wundhaken und das gewöhnliche Nähbesteck. Mit Rücksicht auf die unumgänglich notwendige Sterilisation der Messer durch Auskochen in 1%iger Sodalösung sind vernickelte Metallgriffe am zweckmäßigsten, man wähle daher nicht die in Nähbestecken üblichen Bistouris.

Das beste Material für Wundhaken ist nach Trendelenburg vernickeltes Kupferblech, welches bei genügender Haltbarkeit sich in jede gewünschte Form biegen läßt, der verschiedenen Dicke der auseinanderzuhaltenden Bauchdecken entsprechend.

[1] Als Material für den Draht empfiehlt sich der neuentdeckte Nickelstahl, welcher den gewöhnlichen um 50% an Festigkeit übertrifft. Ist der Draht zu dünn und nicht ausgeglüht, dann könnte doch ein Brechen desselben eintreten.

[2] In England, Frankreich und Amerika ist die Embryotomie mit Ekraseuren eine weit verbreitete. In Deutschland wird sie fast nirgends ausgeübt.

Das Nähbesteck des Geburtshelfers soll nicht das für die sonstige Praxis gebrauchte sein, es muß Sublimatseide, Katgut, eine Schere, einen Arterienschieber und Nadeln enthalten. Ganz gefährlich ist das früher übliche Karbolölkatgut, welches dehalb nicht aseptisch ist, weil Karbol in der Verbindung mit Öl seine desinfizierende Kraft verliert. Es hat dasselbe nach ZWEIFEL schon zu Septikämie Anlaß gegeben. Sehr aseptisch und empfehlenswert sind die Zelluloidbehälter für das Nähmaterial mit aufschraubbarem Deckel, man kann in ihnen in absolutem Alkohol das Katgut und die Seide jahrelang unverändert aufbewahren. Nähbestecke ganz aus Metall sind von Professor ESMARCH empfohlen worden, dieselben lassen sich im ganzen auskochen, was unumgänglich nötig ist, da metallene Gegenstände durch antiseptische Lösungen nicht steril zu machen sind. Man kann daher die ledernen Nähtaschen, die das Kochen nicht vertragen, als veraltet bezeichnen.

Da die Anwendung der ESMARCHschen Blutleere beim konservativen Kaiserschnitt von vielen Autoritäten als gefährlich bezeichnet und dafür die manuelle Kompression empfohlen wird, so wird es nötig sein, die Vorteile und Nachteile beider Methoden gegeneinander abzuwägen. Der Vorteil der absolut sichern Blutstillung während der Operation liegt auf Seite des Schlauches, ob er auch Nachteile im Gefolge hat, das hängt davon ab, ob man in ihm die Ursache der so häufig eintretenden, manchmal tödlichen Atonia uteri suchen muß oder nicht. Eine Einigung hierüber ist noch nicht erzielt.

Einige geben als Ursache die schnelle Entleerung des Uterus an. Die Richtigkeit dieser Theorie kann man nicht prüfen, solange nicht aufgeklärt wird, in welcher Weise eine zu schnelle Entleerung die Reizbarkeit der Uterusnerven vermindern soll; denn daß diese Atonie allen Reizen, die wir auf den Uterus applizieren können, trotzt, darin liegt ihre Gefährlichkeit und es kann dies zugleich zum Beweise dienen, daß die Leitung zum Rückenmark an irgendeiner Stelle geschädigt sein muß.

Die meisten nehmen an, daß die zu lange Aufhebung der Zirkulation die Atonie verursache, dann wäre also der Schlauch von Schuld freizusprechen, da die manuelle Kompression das gleiche bewirken soll. Physiologische Versuche haben aber gezeigt, daß selbst eine einstündige Aufhebung der Zirkulation die Reizbarkeit der Muskeln und Nerven nicht aufhebt, es fällt also diese Möglichkeit bei der kurzen Dauer der Absperrung weg.

Viel leichter erklären sich alle Tatsachen, wenn man annimmt, daß bei starker Konstriktion durch direkten Druck auf die im untern Uterussegment verlaufenden Nerven eine Unterbrechung im Reflexbogen eingetreten ist, der von sensiblen Nerven im Uterus, oder vorsichtiger ausgedrückt, von zentripetalen Nerven, zum Gebärzentrum im Rückenmark und von da zu den Muskelzellen verläuft. Nur eine Reizung dieses Zentrums hat ja eine dauernde Kontraktion des Uterus zur Folge. Ist der Reflexbogen unterbrochen, so können alle Reize, die den Uterus treffen, nicht

mehr bewirken als eine einmalige Kontraktion durch direkte Muskelreizung mit darauffolgender Erschlaffung. Ist die Leitung nur behindert, so kann eine Reihe sehr starker Reize durch Summation den Reflex vielleicht doch noch auslösen.

Diese Erwägungen sprechen gegen die Anwendung des Schlauches beim konservativen Kaiserschnitt, da die manuelle Kompression in jedem Falle schonender verfahren wird.

Für die Porrosche Operation ist natürlich der Schlauch unentbehrlich, und es erfordert diese Operation außerdem noch die Mitnahme einer Dechampsschen Arteriennadel zur eventuellen Unterbindung der Ligamenta lata, die übrigens auch bei Cervixblutungen notwendig werden kann.

Sonstige blutige Operationen.

Für alle blutigen Operationen wie Damminzisionen oder blutige Erweiterung des Muttermundes und deren Naht genügen die für den Kaiserschnitt angegebenen Instrumente. Es dürfte nur vorteilhaft sein, die gewöhnliche Schere im Nähbesteck durch eine Coopersche Schere zu ersetzen, welche für Damminzisionen dem Messer vorzuziehen ist.

Uterusausspülungen und Curettement.

Für die Uterusausspülungen müssen dieselben Gesichtspunkte maßgebend sein, wie für die Scheidendesinfektion. Nur Abreiben der Wände verbunden mit Spülung gibt Sicherheit der Entfernung aller Sekrete, Blutkoagula und Fremdkörper. Auvard hat auch für den Uterus experimentell bewiesen, daß eine Spülung mit mehr als 5 Litern antiseptischer Flüssigkeit durch einen Uteruskatheter nicht genügt, um absichtlich in das Organ gebrachtes Pulver zu entfernen. Um dies zu erreichen, muß man die Auvardsche oder vielmehr Freundsche Curette mit Irrigatorvorrichtung anwenden, von der Auvard gezeigt hat, daß mit ihr eine sichere Desinfektion bei sorgfältiger Anwendung zu erreichen ist. Die Beschaffung einer solchen Freundschen Irrigationscurette ist also notwendig. Diese wird mit der Irrigatorvorrichtung verbunden und hat eine scharfe und eine stumpfe Seite, welche man anwendet je nachdem man ein wirkliches Abkratzen der Innenfläche oder bloß ein sanftes Reiben bei steter Berieselung für nötig hält.

Die mechanische Entfernung der Sekrete ist viel wichtiger als die Anwendung stark desinfizierender Lösungen, welche bei einer so großen Wundfläche, wie sie der puerperale Uterus darstellt, immer gefährlich (Karbolzufall) und zum Glück vollständig überflüssig ist.

Will man keine Irrigationscurette, so muß man sich außer einer gewöhnlichen Curette einen Fritsch-Bozemannschen Uteruskatheter anschaffen. Alle die zahlreich erfundenen anderen Uteruskatheter stellen nur Modifikationen desselben Prinzips dar, nämlich der Flüssigkeit freien

Abfluß aus dem Uterus zu sichern. Um jede Stauung zu vermeiden, ist an dem FRITSCH-BOZEMANN schen Katheter die Abflußöffnung doppelt so breit wie der zugeführte Strahl.

Die Irrigationscurette hat keine Abflußvorrichtung, da AUVARD zeigte, daß ein Anziehen der vorderen Muttermundslippe genügt, um die Knickung des Uterus aufzuheben und der eingespritzten Flüssigkeit freien Abfluß zu gestatten, doch könnte man leicht eine solche Vorrichtung hinzufügen, wenn man trotzdem ein Eindringen der Antiseptika in die Tuben befürchtete.

Uterustamponade.

Zur Uterustamponade braucht man eine Hakenpinzette zum Herunterziehen der Portio und eine lange Pinzette zum Hineinstopfen der Gaze, wie sie von DÜHRSSEN zu diesem Zweck eingeführt worden sind. Unzweckmäßig ist die Länge der Haken an den meisten Pinzetten; es genügen 3—4 mm lange Spitzen, um ein sicheres Fassen der Portio zu ermöglichen und doch größere Verletzungen zu vermeiden. Das Material zur Tamponade ist allgemein Jodoformgaze, und man hat bei dieser Art der Anwendung keine Jodoformvergiftung zu befürchten. Die Gaze sterilisiert die Sekrete und leitet sie zugleich nach außen ab.

Kochsalzinfusion und Bluttransfusion.

Bei keiner Disziplin ist die Frage der Ersetzung des Blutes durch irgendwelche Mittel eine so dringende, wie in der Geburtshilfe; denn hier kommen die meisten Fälle von schwerer Anämie, ja sogar von Tod durch Verblutung vor. Seit lange sind daher die verschiedensten Mittel angepriesen worden, von denen aber keines sich recht bewährt hat.

Hilfe bringen kann der Arzt nach starken Blutverlusten durch Einführen heißer Getränke und Darreichung heißer Klistiere, durch Einwickeln der Extremitäten, die sogenannte Autotransfusion und endlich durch die Infusion von 0,9 %iger Kochsalzlösung in eine Vene. Man braucht dann nur eine Infusionsnadel, welche für den Irrigatorschlauch passen muß und mit einem Haken versehen ist, hat sich aber sehr davor zu hüten, daß keine Luftblasen in die Vene eindringen und Tod an Luftembolie verursachen.

Der Nutzen der Kochsalzinfusion, für die der Arzt am besten zu 9 g abgeteilte Kochsalzpulver für ein Liter Wasser mit sich führt, liegt natürlich nur darin, daß die verloren gegangene Blutmenge der Quantität nach ersetzt wird, damit das Herz nicht durch Mangel an Flüssigkeit am Weiterschlagen verhindert wird. Daher ist es auch gleichgültig, ob man die Lösung direkt in eine Vene oder, wie es ZIEMSSEN empfiehlt, ins Unterhautzellgewebe injiziert, von wo sie rasch in das Blut übergeführt wird. Auch die Heißwasserklistiere werden bei vorangegangenen Blutungen rasch resorbiert, doch tritt der Erfolg nicht so rasch ein wie bei der Infusion.

Es ist auch empfohlen worden, der Kochsalzlösung einen starken Zusatz von Zucker zu geben, damit das Blut alsdann wegen der größeren osmotischen Kraft sich schneller aus den Körpersäften regenerieren könne, doch hat man mit dieser Methode keine besseren Resultate erzielt als mit bloßer Kochsalzlösung.

Geradezu gefährlich ist die italienische Methode, Milch in das Gefäßsystem zu injizieren, wobei sofortiger Tod an Fettembolie eintreten kann. Es ist ja auch theoretisch unverständlich, wie Milch die verlorengegangene Funktion des Blutes besser soll ersetzen können, als physiologische Kochsalzlösung.

Vor den lebensgefährlichen Tierbluttransfusionen ist die Menschheit wohl jetzt gesichert, seit Versuche gezeigt haben, daß nicht nur sämtliche eingeführte fremde Blutkörperchen sofort zugrunde gehen, sondern daß auch ein großer Teil des noch vorhanden gewesenen Blutes mit zerstört und ausgeschieden wird.

Da die Kochsalzlösung die Funktionen des verlorengegangenen Blutes nicht mit übernehmen kann, ist der Erfolg auch nur ein vorübergehender, und immer wieder sind die Ärzte auf die Bluttransfusion zurückgekommen. Leider gibt es noch keine sichere Übertragung des Blutes von Mensch zu Mensch, da man bis jetzt kein Mittel hat, Gerinnungen in dem Verbindungsstück der beiden Adern zu verhindern. Es fehlen auch noch Untersuchungen, ob das Blut eines anderen Individuums derselben Spezies imstande ist, die volle Funktion des eigenen zu ersetzen. Selbst dann würde der Arzt noch oft prophylaktisch zur Kochsalzinfusion greifen müssen, da nicht stets jemand zur Stelle sein wird, der bereit ist, sein Blut zur Transfusion herzugeben, besonders seit man die arterielle Transfusion macht. Man benutzt nämlich jetzt die Herzkraft des Spenders, um das Blut in das Gefäßsystem des andern zu treiben. Dadurch wird allerdings die Größe des Zwischenstückes zwischen den beiden Kanülen auf ein Minimum reduziert, und wenn man, anstatt in eine Vene, das Blut in eine Arterie injizierte, oder vielmehr treiben ließe, hätte man von etwaigen Gerinnungen nicht viel zu fürchten, da das Kapillarsystem wie ein Filter alle Gerinnsel abfangen wird.

Leider gibt es für die Blut-Transfusionen noch keine allgemein gültige Technik, wird doch sogar noch defibriniertes Blut injiziert, dessen Gefährlichkeit für den Empfänger sichergestellt ist.

Einige Autoren empfehlen einen Zusatz von kohlensaurem Natron zu den Kochsalzlösungen, nach Kronecker jedoch sind alkalische Flüssigkeiten gefährlich. Für die Kochsalzinfusionen bedarf der Arzt einer Infusionsnadel mit Haken und zu 9 g abgeteilte Kochsalzpulver. Für die Bluttransfusion müßte man eventuell zwei Kanülen nebst Gummischlauch hinzufügen.

Die zur Freilegung der Gefäße nötigen Pinzetten und Skalpelle sind bei den Instrumenten zum Kaiserschnitt bereits besprochen.

Behandlung der Asphyxie des Neugeborenen.

Der Geburtshelfer muß stets bei Geburten zwei dünne, elastische, französische Katheter zur Hand haben, um in die Trachea des Kindes gelangte Flüssigkeiten aspirieren zu können. Zum Einblasen von Luft bei Apnoe werden diese auch manchmal benutzt, doch leisten sie bei dieser Anwendung nichts, und es sind daher die anderen Methoden der künstlichen Atmung dem Einblasen vorzuziehen.

Stellt man die Instrumente zusammen, welche sich als notwendig ergeben haben, so erhalten wir den Inhalt eines Instrumentariums, welches Anspruch auf Vollständigkeit macht. Man braucht

für subjektive und objektive Desinfektion: zwei Wurzelbürsten, ein Rasiermesser, einen Irrigator, einen Doigtier-Irrigateur;

für Entleerung von Blase und Rektum: einen Irrigator, einen Metallkatheter, einen gläsernen Katheter;

für künstliche Frühgeburt: mehrere Krausesche Bougies;

für Beckenmessung: einen Collinschen Beckenmesser und Van Huevelschen Pelvimeter oder Skutschschen Pelvimeter, Zentimetermaß;

für Narkose: Anschützs Tropfapparat;

für Extraktion des lebenden Kindes bei Schädellagen: eine Naegelsche Zange, eine kleinere Beckenausgangszange (eventuell);

für Extraktion des toten Kindes bei anderen Lagen: einen Stahldrahtekraseur und eine Sieboldsche Schere;

für Kaiserschnitt: eine Skalpell, ein geknöpftes Messer, ein Nähbesteck, zwei Arterienschieber, zwei Wundhaken, einen Gummischlauch zur Konstriktion (Porro), einen Dechamps;

für sonstige blutige Operationen: ein Nähbesteck, eine Coopersche Schere, einen Dechamps;

für Uterusausspülung: eine Irrigationscurette oder Fritsch-Bozemanschen Katheter und Curette;

für Uterustamponade: eine Hakenpinzette, eine lange Uteruspinzette;

für Kochsalzinfusion und Bluttransfusion: eine Infusionsnadel mit Hahn (eventuell zwei Kanülen und Gummischlauch);

für die Behandlung der Asphyxie des Neugeborenen: mehrere dünne, elastische Trachealkatheter.

Wenn dies auch die Instrumente eines spezialistischen Geburtshelfers sind, wird doch ein praktischer Arzt auf dem Lande nicht viele dieser Instrumente entbehren können, da er in die Lage kommen kann, eine jede der genannten Operationen ausführen zu müssen. Man kann als nicht ganz unentbehrlich bezeichnen die Instrumente für Kaiserschnitt, für

Bluttransfusion und für Fälle von hochgradigster Beckenverengerung. Die übrigen Instrumente werden wohl Eigentum jedes Arztes werden müssen.

Fast alle obengenannten Instrumente finden ihren Platz im Kasten des Instrumentariums selber, während in der Höhlung des Deckels die aseptischen Leintücher, die Gummischürze, das Verbandsmaterial, die Arzneien und Antiseptika und die Nebenapparate, wie Stethoskop und Thermometer, ihren Platz finden. Dann kommen noch die Apparate von den obengenannten, welche, wie Beckenmesser und Chloroformapparate, nicht desinfiziert zu werden brauchen.

Verbandsmaterial.

Der Arzt findet das zu Geburten und Operationen notwendige Verbandsmaterial vollständig zusammengestellt in den durch strömenden Wasserdampf sterilisierten und dann verlöteten Blechbüchsen, wie sie von Dührssen angegeben worden sind. Da dieselben in jeder Apotheke zu haben sind, so braucht bloß der Arzt auf dem Lande die Büchsen mit sich zu führen, während der Arzt in der Stadt sie am bequemsten am Krankenbett erst verschreibt.

Die Arzneien.

Die für die Geburtshilfe notwendigen Arzneimittel nimmt der Arzt am besten in unzerbrechlichen Behältern mit, da das Zerbrechen einer einzigen Flasche die ganzen Instrumente verderben kann. Sehr sauber und schön sind die durchsichtigen Zelluloidbüchsen mit aufschraubbarem Deckel, wie sie schon zu Reisenecessaires Verwendung finden. In diese werden die mit Glaspropfen versehenen Arzneiflaschen hineingestellt. Es braucht der Geburtshelfer Morphium und Chloroform für die Narkose, Äther zu Injektionen bei Kollaps, Ergotin und Hydrastis Canadensis zur Anregung der Uteruskontraktion und endlich Viburnum Prunifolium bei habituellem Abort zur Sistierung der Wehen. Die letzten drei Mittel sind erst in letzter Zeit in der Form von Fluidextrakten haltbar dargestellt worden, während sie früher als wässerige Extrakte bald unwirksam wurden. Die Mitnahme von Liquor ferri kann nicht mehr als unbedingt notwendig bezeichnet werden, da das Mittel wohl in den allermeisten Fällen durch Tamponade ersetzt werden kann.

Thermometer.

Die besten Thermometer für den Geburtshelfer, dem es mehr auf Schnelligkeit der Messung als auf übergroße Genauigkeit ankommen muß, sind die Metallthermometer der Elektrischen Kontrollapparat-Fabrik in München, welche sofortige Ablesung gestatten. Die Genauigkeit von $^2/_{10}$ ° Celsius muß für die Zwecke der Geburtshilfe als eine durchaus ausreichende bezeichnet werden. Diesen Metallthermometern am nächsten kommen die Zungenminutenthermometer, welche wegen ihrer Kleinheit und Form und wegen der Anwendung eines besonderen Quecksilberamalgans

eine Ablesung nach zwei Minuten gestatten. Ihre durch amtlichen Prüfungsschein testierte Genauigkeit ist $^1/_{10}$ ° Celsius. Als veraltet muß man daher die gewöhnlichen Maximalthermometer betrachten, welche erst nach 5—10 Minuten die Ablesung gestatten.

Stethoskop.

Die verschiedenen gebräuchlichen Stethoskopformen zeigen keinen erheblichen Unterschied in der Leistung; es ist daher gleichgültig, welche Modifikation man wählt.

Einen bedeutenden Vorteil versprechen nur die nach Art des von HUCTER erfundenen Dermatophons mit biegsamem Schlauch versehenen Mikrophone, welche oft die sehr unbequemen Stellungen des Auskultierenden vermeiden lassen und daher eine genauere Lokalisation gehörter Töne gestatten. Doch haben diese sich nirgends Eingang zu verschaffen gewußt, und sie werden nur als Kuriosa bei diagnostischem Unterricht erwähnt.

Von einem vollkommenen Stethoskop müßte man verlangen, daß es die Töne, welche hineingelangen, objektiv, das heißt graphisch sichtbar macht, weil dann jeder Irrtum und jede Unsicherheit beseitigt würde. Es gibt bereits recht einfache Apparate, wenigstens in physikalischen Kabinetten, welche Töne und Geräusch graphisch darstellen, doch haben diese für die Zwecke der Auskultation bis jetzt sonderbarerweise keine Anwendung gefunden.

Antiseptika.

Eine übergroße Anzahl von Antisepticis steht dem Arzt zur Verfügung und es wird diese Zahl noch beinahe jeden Monat vermehrt. Jedes der Mittel soll nach Versuchen Vorzügliches leisten, und es könnte daher scheinen, als ob die Entscheidung für eins dieser Mittel nur jubjektiv sein könnte. Es kommt wieder nur auf den Zweck an, den man mit dem betreffenden Mittel verfolgen will. Wer zur subjektiven und objektiven Desinfektion und für die Instrumente ein Mittel gebrauchen will, der kann in der Geburtshilfe von den gebräuchlichen Mitteln nur das Lysol wählen, welches die Instrumente nicht angreift, verhältnismäßig nicht stark ätzend und giftig wirkt und wegen seines Seifengehaltes Hände und Instrumente genügend schlüpfrig macht, so daß es keiner Öle und Fette mehr bedarf. Seine Nachteile sind sein äußerst unangenehmer Geruch, das Brennen bei Anwendung genügend starker Lösungen und seine geringe Mischbarkeit mit eiweißhaltigen Sekreten. Da das Lysol fast gar nicht resorbiert wird, ist es auch den schon in die Gewebe eingedrungenen Spaltpilzen gegenüber vollständig wirkungslos.

Die meisten dieser Nachteile besitzt ebenfalls das Karbol, welches nur leichter resorbierbar ist, aber wegen seiner Giftigkeit und Schwerlöslichkeit in Wasser zur Ausspülung von Körperhöhlen überhaupt nicht verwendet werden sollte.

Alle andern Mittel übertrifft an Wirksamkeit, besonders den so resistenten Sporen gegenüber, das Sublimat. Leider ist es, sowohl für die Desinfektion der Instrumente als für die Ausspülung von Körperhöhlen nicht zu brauchen, da es Metall angreift und so leicht resorbiert wird, daß eine einzige Scheidenausspülung bei der Auflockerung der Schleimhäute in der Schwangerschaft gefährliche Quecksilberintoxikation zur Folge haben kann.

Für die Desinfektion der Hände aber ist es sehr brauchbar, besonders in Verbindung mit Alkohol; nur muß man sich hüten, es mit Seifenschaum in Berührung zu bringen, da es dann seine desinfizierende Kraft einbüßt.

Eine Entscheidung, ob Sublimat, Alkohol oder Lysol zur Desinfektion der Hände besser ist, ist noch nicht zu treffen, da jeder, der das Lysol für absolut sicher hält, wegen der größeren Bequemlichkeit diesem Mittel den Vorzug geben wird.

Eine Mischung mehrerer Antiseptika hat Dr. Rotter in Pastillenform in den Handel bringen lassen unter dem Namen Rotterin. Die Pastillen enthalten Kochsalz, Chlorzink, Zincum sulfo-carbolicum, Borsäure, Salizylsäure, Tymol und Zitronensäure. Die Mischung ist nach Untersuchungen von v. Beyer bedeutend stärker antiseptisch als selbst eine 0,1%ige Sublimatlösung und dabei fast gänzlich ungiftig. Eingang in die Geburtshilfe hat sich die Mischung, welche noch geruchlos ist und die Instrumente nicht angreift, bis jetzt nicht verschafft.

Es ist recht wichtig, einen Weg zu finden, auf dem man ganz objektiv die Güte der vorhandenen Mittel vergleichen kann, um das Beste mit Sicherheit herauszufinden. Dies hat besondere Wichtigkeit für die Geburtshilfe bei massenhaften Uterusausspülungen wegen der großen Resorption, welche die Wundfläche des puerperalen Uterus einleitet. Einen Maßstab zur Beurteilung der Güte eines Antiseptikums erhält man, wenn man die Giftigkeit zweier gleich stark antizymotischer Lösungen vergleicht. Man muß zu diesem Zwecke die Maximaldosis, welche man ohne Gefahr resorbieren lassen kann, dividieren durch die Anzahl Gramm, welche nötig sind, um ein Liter Wasser zu befähigen, eine bestimmte Art von Bakterien in einer bestimmten Zeit mit Sicherheit zu töten. Das Resultat hat nur für die untersuchten Bakterienspezies Gültigkeit, da die verschiedenen Arten den verschiedenen Mitteln gegenüber ganz verschieden sich verhalten. Für die Geburtshilfe ist es also nötig, genau festzustellen, welche Bakterien die Erreger der Puerperalfieber sind, um das beste Mittel zu ihrer Bekämpfung finden zu können. Vergleiche ich in ihrer Wirkung auf Staphylo- und Streptokokken, welche hauptsächlich in Frage kommen, folgende Mittel, wobei L den Gehalt der Lösung in einem Liter bezeichnen soll, die Streptokokken in 5 Minuten tötet, M die Maximaldosis, welche resorbiert werden darf, und Q den Quotienten aus diesen Zahlen, so ergibt sich

für Argentum nitricum .	L = 1,	M = 0,03,	Q = 0,03
für Kaliumpermanganat[1]	L = 5,	M = 2,	Q = 0,4
für Sublimat..........	L = 0,2,	M = 0,02,	Q = 1
für Alkohol[2]..........	L = 800,	M = 500,	Q = 0,36
für Karbol	L = 17,	M = 0,5,	Q = 0,029
für Salizylsäure	L = 1,	M = 3,	Q = 3

Ordne ich diese Mittel nach der Größe des Giftigkeitsquotienten, so erhalte ich die Reihe:

Salizylsäure..............	Q = 3
Alkohol.................	Q = 0,63
Kaliumpermanganat	Q = 0,4
Sublimat................	Q = 0,1
Argentum nitricum	Q = 0,03
Karbol..................	Q = 0,029

Es ergibt sich also, daß für Uterusausspülungen von diesen Mitteln Salizylsäure bei weitem das beste ist, und daß diese bei gleicher Wirksamkeit 100 mal weniger giftig ist als das Karbol; das Sublimat kommt wegen seiner Giftigkeit auch in einer Verdünnung von 1 : 5000, trotz seiner stärksten antizymotischen Kraft, erst in vierter Reihe.

Auf diese Weise könnte man für jede Infektionskrankheit das Mittel neben den bekannten herausfinden, welches bei geringster Giftigkeit den größten Heileffekt hat[3].

Die bis jetzt genannten bakterientötenden chemischen Mittel haben alle den Nachteil, daß sie, obwohl lokal appliziert, in den Säftestrom übergeführt werden und so ihren schädigenden Einfluß auf lebenswichtige Organe geltend machen können, es gibt aber auch physikalische Mittel, wie Wärme und Kälte, welche bei Infektionskrankheiten als Antiphlogistika früher noch mehr wie jetzt in Gebrauch waren und diesen Nachteil weniger besitzen. Daß Ätherwellen auf Bakterien tötend einwirken können, ist für die Sonnenstrahlen mit Sicherheit nachgewiesen worden; man könnte daher annehmen, daß die elektrischen Ätherwellen das Gleiche vielleicht vermöchten, was besonders deshalb von Wichtigkeit wäre, weil man die Ausbreitung der elektrischen Wellen auf lebenswichtige Organe mit Sicherheit verhindern kann. Man könnte aber durch zu starke Ströme wohl lokale Schädigung, aber nicht, wie bei chemischen Mitteln, den Tod herbeiführen. Bis jetzt ist aber die Art und die Dosis der wirksamen Ströme noch gar nicht erforscht, so daß man die Elektrizität unter die Hilfsfaktoren noch nicht rechnen kann.

[1] Da für Kaliumpermanganat keine Maximaldosis existiert, ist die Dosis der andern Kalisalze wie Chlorkalium dafür eingesetzt worden.

[2] Von Alkohol kann man wohl ohne Gefahr bei einer Frau nicht mehr resorbieren lassen, pro dosi als 500 g.

[3] Die Angaben über die bakterientötenden Mittel sind FLÜGGES Lehrbuch der Hygiene entnommen.

Nach dem oben Gesagten braucht der Geburtshelfer entweder nur Lysol oder Lysol und Sublimat, das man am bequemsten in Pastillenform mit sich führt, oder nur Rotterinpastillen. Einen Versuch mit letzteren kann man schon deshalb empfehlen, weil auch Bottini in Pavia das Zincum sulfo-carbolicum, den Hauptbestandteil der Pastillen, als bestes und absolut ungiftiges Antiseptikum empfiehlt.

Ein neues Perforatorium.

Zum Schluß erlaube ich mir noch den Fachgenossen ein neues Perforatorium zur Beurteilung vorzulegen. Dasselbe stellt die Kombination eines Naegelschen Perforatoriums mit einer Tire-tête-Vorrichtung dar und soll in leichteren Fällen die Anlegung eines Kranioklasten überflüssig machen. Das Instrument besteht aus einer mit zwei beweglichen Querflügeln versehenen Spitze, einem röhrenförmigen Teile und einer mit zwei Querstücken versehenen Handhabe. Der röhrenförmige Teil sowie die Handhabe sind hohl, und es mündet diese Höhlung mit einem runden Loch etwas unterhalb der Spitze. An dem unteren Teil der Handhabe läßt sich mit Hilfe eines Gummischlauches eine Gummipumpe befestigen.

Die Anwendung ist folgende. Man stößt unter drehenden Bewegungen die Spitze durch die Knochen bis über das Ende der Querflügel. Versucht man jetzt das Instrument zurückzuziehen, so müssen die Querflügel sich aufrichten, weil der Befestigungspunkt am Instrument weiter nach innen liegt als die Berührungsstelle der Schädelknochen mit den Spitzen der Querflügel. Jetzt dreht man das Instrument um seine Axe und zerstört durch die querstehenden Flügel gründlich das Gehirn. Zugleich spritzt man durch das Instrument antiseptische Flüssigkeit und spült damit das zerstörte Gehirn heraus. Damit diese Massen Abfluß haben, besitzt das Instrument unterhalb der Querflügel zwei Leisten, welche der Öffnung beim Drehen des Instrumentes ihren Durchmesser geben, während das Rohr das so entstandene Loch bei weitem nicht ausfüllt. Ist das Gehirn gründlich entfernt, so zieht man mit dem Instrument den jetzt nachgiebigen Kindesschädel, welcher sich wurstförmig in die Länge ziehen muß, heraus. Die Vorteile des Instrumentes sollen folgende sein:

I. Es erlaubt eine Schnelligkeit der Anlegung wie man sie bei der Kombination von Perforation und Anlegung des Kranioklasten nicht erreichen kann.

II. Es ermöglicht während und durch seine Anwendung die Reinigung der Vagina von Gehirn und Blut.

III. Der Preis übertrifft nicht einmal den eines gewöhnlichen Naegelschen Perforatoriums.

Vorwerfen kann man dem Instrument, daß es sich schwer aus dem kindlichen Schädel entfernen läßt, wenn man nicht durch eine Naht oder Fontanelle gebohrt hat. Doch kommt die Entfernung erst nach vollendeter

Extraktion des Kindes in Betracht. Zweitens steht zu vermuten, daß in Fällen hochgradigster Beckenverengung die Querflügel trotz ihrer Breite die Kopfknochen zerreißen werden, wenn die Widerstände des Beckens allzu große sind. In diesen Fällen steht bei Unachtsamkeit des Operateurs auch eine Verletzung der Mutter zu befürchten, man muß daher ein Nachgeben der Knochen rechtzeitig bemerken. Dasselbe gilt übrigens für die Anwendung des BRAUNschen Kranioklasten, bei dem ebenfalls ein Ausreißen der Knochen vorkommt. Es erlaubt jedoch letzterer wegen der Möglichkeit immer erneuter Anlegung eine ausgedehntere Anwendung bei sehr hochgradigen Beckenverengerungen. In Fällen von sehr mazerierten Schädeln, deren Knochen nicht halten würden, wird wohl stets die Entfernung des Gehirns mit nachfolgender Expression nach KRISTELLER genügen.

Zum Schlusse meiner Arbeit sage ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat FRITSCH, für die gütige Überweisung dieser Arbeit sowie für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen aufrichtigsten Dank.

Vita.

Am 9. Juli 1870 wurde ich in Breslau geboren als Sohn des Kommerzienrates Paul Gaspard Friedenthal und dessen Frau Margarete Friedenthal geb. Rosenberg. Anfangs besuchte ich das Johanneum in Breslau, doch setzte ich meine Studien auf dem Wilhelmsgymnasium zu Berlin fort, als meine Eltern nach dieser Stadt übersiedelten. Das Zeugnis der Reife erhielt ich auf dem Gymnasium in Wiesbaden, in dessen Prima ich nach halbjährigem Aufenthalt in Italien eingetreten war. Während meiner Studienzeit bestand ich nach halbjährigem Aufenthalt in Kiel und anderthalbjährigem Aufenthalt in Heidelberg daselbst die ärztliche Vorprüfung. Nachdem ich dann ein Semester in München studiert hatte, diente ich in Berlin ein halbes Jahr bei der Waffe. Von dort wandte ich mich dann nach Bonn, welcher Universität ich seit zwei Semester angehöre. Meine akademischen Lehrer daselbst waren die Herren Professoren und Dozenten BINZ, BOHLAND, DOUTRELEPONT, FRITSCH, KOESTER, LEO, SCHULTZE, TRENDELENBURG und v. VEIT. Allen diesen hochverehrten Herren spreche ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aus.

Über den Einfluß des elektrischen Stromes auf Bakterien.

Kritisches Referat von Dr. H. Friedenthal in München.

Die ersten Versuche über einen Einfluß des elektrischen Stromes auf Bakterien stammen von Apostoli und Laquerrière. Diese Autoren untersuchten den Einfluß des konstanten Stromes, kamen aber zu negativen Resultaten innerhalb der Stromstärke von 20—300 M.-A. zwischen den Elektroden. Da der Querschnitt der Flüssigkeitssäule nicht angegeben ist, so fehlt auch die Angabe der absoluten Stromstärke, d. h. die Angabe der Strommenge, welche einen Quadratmillimeter von dem Querschnitt der Flüssigkeit durchströmt. Ohne diese Angabe wissen wir nichts von der Stärke des wirklich angewandten Stromes, da beim Wachsen des Querschnittes die Stromdichte natürlich immer geringer wird. Erst im Jahre 1893 machte Krüger[1] auf die elementare Forderung einer Strommessung in absolutem Maße aufmerksam.

Noch ehe ein Einfluß des elektrischen Stromes auf Bakterien überhaupt bewiesen war, versuchte man bereits die Reinigung von Schmutzwässern auf elektrischem Wege. Webster[2] versuchte zuerst mit Hilfe von Eisenelektroden, welche er in Kanälen aufstellte, durch welche Abwässer in langsamem Strome geleitet wurden, ein neues Wasserreinigungsverfahren einzuführen. Die Eisenelektroden erzeugen nämlich bei Durchgang des Stromes im Wasser einen Niederschlag, welcher alle gröberen Partikel und sämtliche Bakterien mit niederreißen soll. Abgesehen davon, daß das so behandelte Wasser untrinkbar bleibt, wird eine sichere Sterilisation durch dies Verfahren nicht bewirkt. Claude Fermi[3] fand bei einer Nachprüfung des Verfahrens nur eine Verminderung der Keimzahl und der organischen Substanzen. Ein Zusatz von 1°/o Kalk zeigte sich beträchtlich wirkungsvoller.

Eine sichere Sterilisierung des Wassers erreicht man dagegen mit dem System Hermyte. Hermyte elektrolysierte nämlich Meer- und Brunnenwasser mit starkem Kochsalzzusatz und fand das so behandelte Wasser nicht nur steril, sondern es zeigte auch desinfizierende Eigenschaften. Bei Zersetzung der Chloride entstehen nämlich antiseptisch wirkende Substanzen, unter anderem auch freies Chlor. Doch fand Klein[4] den desinfektorischen Wert des so behandelten Seewassers so gering, daß nach Vermischung elektrolysierten Seewassers mit Fäkalien das Wachstum von Bact. coli und von Choleraibrionen nicht verhindert wurde. Außerdem ist solches

---

[1] *Zeitschr. f. klin. Medic.* Bd. XXII. Heft 1.
[2] *Journ. of the Soc. Chem.* Industr. S. 1093.
[3] *Archiv f. Hyg.* Bd. XII. Heft 2. S. 204.
[4] *Centralblatt* XV.

Wasser weder als Trink- noch als Gebrauchswasser zu verwenden, da es stark nach Chlor riecht. COLLINS suchte eine Sterilisierung des Wassers ohne Zusatz von Salzen zu erreichen, indem er Sauerstoff während der Elektrolyse zuleitete in der Meinung, daß durch den elektrischen Strom Ozon aus dem Sauerstoffe gebildet würde. OPPERMANN[1] wies dies als Irrtum nach und fand im Jahre 1894 ein brauchbares Verfahren, um Schmutzwasser durch den elektrischen Strom zu sterilisieren und in trinkbaren Zustand zu versetzen. OPPERMANN bewies, daß auch ohne Zuleitung von O Ozon aus Wasser gebildet wird, wie sich durch Bläuung von Zinkjodidstärkelösung beweisen läßt. $H_2 O_2$ würde ebenfalls diese Reaktion geben. Zur Sterilisierung verwendet er Platinspiralen als Elektroden. Das so behandelte Wasser ist vorläufig ungenießbar und bedarf einer nochmaligen Elektrolyse mit Aluminiumelektroden. Durch einen Niederschlag von Aluminiumhydroxyd werden alle Unreinigkeiten zu Boden gerissen und das Wasser vollständig klar und trinkbar. Das Verfahren erscheint sicher, doch ist in Deutschland wohl kein Bedürfnis vorhanden, sich Trinkwasser aus Schmutzwässern herzustellen. Zum Zweck der Sterilisierung bewährt sich Abkochen als billiger als der elektrische Strom.

An die Arbeiten von APOSTOLI schloß sich an eine solche von PROCHOWNIK[2], der durch die Heilwirkung des elektrischen Stromes bei der akuten Gonorrhöe auf einen bakterientötenden Einfluß des Stromes schloß. PROCHOWNIK fand, daß Staphylokokken in Agar, der auf Kupferelektroden gegossen wurde, bei Eintauchen in Salzlösung und Durchleiten eines konstanten Stromes innerhalb einer Viertelstunde am positiven Pol getötet wurden. Eine absolute Stromstärke ist nicht angegeben. Die Abtötung erfolgte durch Bildung giftiger Kupfersalze während der Elektrolyse.

Zur Beobachtung der abtötenden Wirkung des elektrischen Stromes beschreibt WATKINS[3] einen elektromikroskopischen Schlitten. Da dieser weder eine Berechnung der absoluten Stromstärke, noch eine gleichmäßige Verteilung des Stromes gestattet, so lohnt wohl kaum eine erneute Beschreibung dieses Instrumentes.

Eine Zusammenstellung der damals bekannten Tatsachen über einen Einfluß des elektrischen Stromes gibt VEERHOOGEN[4] und macht den Vorschlag, Flüssigkeiten wie Ascites und Blut durch den elektrischen Strom zu sterilisieren bei Vermeidung von Erhitzung. Da aber bei der Elektrolyse antiseptisch wirkende Zersetzungsprodukte entstehen, scheint dieser Vorschlag für Kulturflüssigkeiten durchaus ungeeignet.

Erst seitdem J. KRÜGER[5] auf die Wichtigkeit der Messung der Strom-

[1] *Hyg. Rundschau* 1894. S. 871.
[2] *Centralblatt.* IX. S. 324.
[3] *Elektr. Rev.* 1891. Bd. XXIX. S. 281.
[4] *Extr. du Bull. de la soc. Belge de Microsc.* T. XI. No. 9.
[5] *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XXII. Heft 1.

stärke, bezogen auf 1 qmm Querschnitt, hingewiesen, besitzen wir Angaben über die Stärke der wirklich verwendeten Ströme. KRÜGER versuchte den Einfluß der Elektrolyse auszuschließen, ebenso wie den der Erwärmung, fand aber, daß alsdann auch die stärksten Ströme nicht zur Abtötung der Bakterien hinreichen. Seine Kulturen wurden in gebogenen Röhren, deren Enden mit Membranen verschlossen waren, in Zinksulfatlösung getaucht, während amalgamierte Zinkplatten als Elektroden dienten. Zur Vermeidung der Erwärmung wurde der Strom bei Ansteigen der Temperatur unterbrochen, nach Abkühlung der Flüssigkeiten wieder geschlossen. Bei dieser Anordnung fand KRÜGER niemals Absterben der Bakterien, dagegen fand er, wie seine Vorgänger, die Elektrolyse wirksam. Bei der Elektrolysierung von Kulturen zeigten sich auch schwache[1] Ströme wirksam, wenn man sie lange genug einwirken ließ. Dies erklärt sich leicht, wenn man bedenkt, daß auch bei den schwächsten Strömen Säuren und Alkali, Ozon und H_2O_2 sich bilden und die Bakterien zum Absterben bringen, wenn die Konzentration dieser Antiseptika hinreichend wird. Die Wirksamkeit des Stromes steht im direkten Verhältnis zur Menge der gebildeten antiseptischen Produkte, so daß auch die Leistungen derselben absoluten Stromstärke den Bakterien gegenüber eine ganz verschiedene ist je nach der chemischen Beschaffenheit der Flüssigkeiten. Daraus folgt, daß, wenn die Menge der Antiseptika gleich Null ist, die Wirksamkeit des elektrischen Stromes auch gleich Null sich zeigt. Dies sind die bisher bekanntgewordenen Tatsachen über einen Einfluß des konstanten Stromes.

Über den Einfluß von Induktionsströmen scheint nur die Angabe von D'ARSONVAL und CHARRIN[2] bekannt zu sein, daß Kulturen von Bac. pyocyaneus bei Durchleiten eines starken (?) Induktionsstromes das Vermögen, Farbstoff zu bilden, verlieren, Lebensfähigkeit und Virulenz dagegen unverändert beibehalten. Bei diesen Versuchen war ein Einfluß von Elektrolyse durchaus nicht ausgeschlossen, da nur Wechselströme von außerordentlich schnellem Polwechsel — viele Tausende in der Minute — keine Spur von Elektrolyse hervorrufen.

Mit der Wirkung von Induktionsströmen haben die Versuche nichts zu tun, welche SPILKER und GOTTSTEIN[3] in ihrem Artikel „Über die Wirkung der Induktionselektrizität" beschreiben. SPILKER und GOTTSTEIN behaupten gefunden zu haben, daß innerhalb einer Tonröhre, welche, mit dickem Draht umwickelt, von einem starken elektrischen Strom umflossen worden war, Bakterien in anderthalb Stunden getötet wurden, bei 12 Ampère Stromstärke und einem Durchmesser der Röhre von 3,5 cm. Diese Wirkung soll nur eintreten in Wasser, Blut und Lösungen von Ferrum albuminatum, nicht aber in Milch. Eine Bewegung der Flüssigkeiten während des

[1] MILLER, Die Mikroorganismen der Mundhöhle.
[2] *Sem. méd.* 1893. Nr. 29.
[3] *Centralblatt.* IX. S. 77.

Versuches sollte die Wirkung noch sicherer eintreten lassen. Nachprüfung durch J. KRÜGER konnte einen Teil dieser Versuche nicht bestätigen. die Angaben von SPILKER und GOTTSTEIN sind um so merkwürdiger, als ein elektrischer Strom in den bakterienhaltigen Flüssigkeiten gar nicht erzeugt wurde. Es könnte sich also nur um einen magnetischen Einfluß des umfließenden Stromes handeln. Eine Bestätigung dieser merkwürdigen Resultate bleibt wohl erst noch abzuwarten.

Über den Einfluß der Influenzelektrizität auf Bakterien existieren noch keine Beobachtungen.

Fassen wir die Resultate über den Einfluß der Elektrizität auf Bakterien zusammen, so ergibt sich besonders aus den KRÜGERschen Versuchen, daß nur unter Zuhilfenahme von Wärme oder durch Bildung antiseptischer Zersetzungsprodukte der elektrische Strom — innerhalb der bis jetzt angewendeten Stromstärken — imstande ist, Bakterien zu vernichten. Ob der elektrische Strom bei Ausschluß von Elektrolyse und Wärmebildung überhaupt irgendeinen Einfluß ausübt, erscheint noch fraglich, da in den Versuchen von KRÜGER wie bei den Induktionsströmen von D'ARSONVAL und CHARRIN nicht jede Spur von elektrolytischer Wirksamkeit ausgeschlossen ist. Die Elektrizität verhält sich also, wie es scheint, gerade so wie das Licht, welches auch nur indirekt durch Bildung antiseptischer Substanzen imstande ist, Bakterien zu vernichten, denn bei Abwesenheit von Wasser und Sauerstoff hat das Licht jede bakterientötende Kraft verloren. WEESBROOK[1] fand, daß sporenhaltige Tetanuskulturen nur bei Gegenwart von Sauerstoff durch Licht getötet werden, FELZ fand trockenes, tuberkulöses Sputum nach 140tägiger Belichtung noch virulent.

Die nahe Verwandtschaft von Licht und Elektrizität zeigt sich also deutlich auch in ihrem Verhalten den niedersten Lebewesen gegenüber. Beide bedürfen, um wirken zu können, einer Umwandlung in Wärme oder chemische Affinität, also einer Unwandlung von Ätherbewegung in Molekularbewegung. Diese Erwägung zeigt, daß es unlogisch ist, bei der Untersuchung der Wirksamkeit von Licht und Elektrizität den Einfluß der Erwärmung oder der Elektrolyse durch Abkühlung oder Anwendung unpolarisierbarer Elektroden abschwächen zu wollen, denn eliminiere ich beide Faktoren ganz, so ist dem Licht und der Elektrizität jeder Einfluß überhaupt genommen. Besonders bei Anwendung von Wechselströmen setzt sich ein so großer Teil des Stromes in Wärme um, daß eine Messung der Stromstärke keinen Sinn hat, wenn ich den größten Teil der Wirkung durch Abkühlung wieder annuliere. Ein dem elektrischen Strom besonderer Einfluß müßte sich ja auch ohne Abkühlung darin zeigen, daß ein Absterben der Bakterien in den vom Strom durchflossenen Kulturen bei niedrigeren Temperaturen eintritt, als bei der Erwärmung auf anderem Wege. Dieser

[1] Some of the effects of sunlight on Tetanus cultures. (*Journ. of Path. and Bakt.* 1894. Nov.)

Beweis ist bisher noch nicht geliefert. Natürlich müßte jede Spur von Elektrolyse ausgeschlossen sein, da sonst der Einfluß der antiseptischen Zersetzungsprodukte zu dem der Erwärmung hinzukäme.

An dieser Stelle sei kurz auf die Schwierigkeit hingewiesen, welche die ungleiche Erwärmung durch den elektrischen Strom der Beobachtung der Temperatur bietet. Es kann nämlich in der Nähe der Elektroden eine um viele Grade höhere Temperatursteigerung eintreten als an anderen Stellen, so daß durchaus keine gleichmäßige Wirkung auf die durchflossene Kultur ausgeübt wird. Es genügt also nicht, von einzelnen Stellen Proben mit der Platinöse zu entnehmen, um eine Sterilisierung durch den elektrischen Strom zu beweisen. Ebensowenig ist in den bisherigen Arbeiten die starke Schaumbildung erwähnt, welche bei Anwendung des konstanten Stromes durch die emporsteigenden Gasblasen erzeugt wird. Emporgerissene Ballen von Bakterienleibern können in dem Schaum dem Einfluß der Elektrolyse vollständig entzogen werden und so am Leben bleiben, während die Flüssigkeit bereits steril ist. Diese Schaumbildung läßt sich auch durch Überschichten der Kulturen mit Öl nicht verhindern bei einigermaßen starken Strömen. Sehr zu achten ist ferner auf eine gleichmäßige Verteilung der Stromdichte, da sonst die Messung des Stromes illusorisch wird. In einer U-förmigen Röhre z. B. ist eine gleichmäßige Verteilung nicht herbeizuführen, da der elektrische Strom den kürzesten Weg bevorzugt. So werden in einer U-Röhre die Ecken fast frei von Strom bleiben, während an der stark gebogenen Strecke die Stromfäden sich zusammendrängen. Wie leicht ersichtlich, ist bei dieser Anordnung auch eine Berechnung der absoluten Stromstärke nicht genügend, da der Querschnitt nicht gleichmäßig durchflossen wird. Eine gleichmäßige Verteilung des Stromes durch den ganzen Querschnitt findet wohl nur statt, wenn die Elektroden massive Kegel sind, in deren Spitze die Zuleitungsdrähte münden. Auch hierauf ist in den bisherigen Arbeiten keine Rücksicht genommen. Selbst bei paralleler Richtung der Stromlinien gibt aber auch die absolute Stromstärke kein Maß für die Strommenge, welche die Bakterienleiber durchflossen hat, wenn die Flüssigkeit nicht denselben Widerstand dem Strome bietet als die Bakterienzellen. In reinem Wasser, das an sich nicht leitend ist, nimmt der Widerstand bei Hinzufügung von Bakterienleibern ab, in stark salzhaltigem Wasser, welches sehr gut leitet, dagegen zu. Leiten nun die Bakterien schlechter als das umgebende Medium, so fließt nur ein Bruchteil der berechneten Stromstärke durch sie hindurch, leiten sie besser, so ist umgekehrt die Stromdichte innerhalb der Bakterien größer. Daher werden die Bakterien ceteris partibus in reinem Wasser von geringeren Stromstärken getötet werden, als in gut leitenden Flüssigkeiten. Man müßte also dafür sorgen, daß sich der Widerstand der zu untersuchenden Flüssigkeit durch Hinzufügung von Bakterien nicht ändert, um sicher zu gehen, den wirklich zur Verwendung kommenden Strom zu messen.

Da dem elektrischen Strom — vorbehaltlich einer Bestätigung der GOTTSTEINschen Versuche — eine spezifische Wirksamkeit nicht zuzukommen scheint, würde sich die weitere Forschung wohl mehr mit der Art und Menge der bei der Elektrolyse gebildeten Stoffe zu beschäftigen haben, da der Einfluß der Wärme auf Spaltpilze hinreichend bekannt ist. Eine große, praktische Bedeutung bei der Tötung von Bakterien wird der elektrische Strom in der bis jetzt angewendeten Form wohl kaum erlangen, da sowohl Wärme wie Antiseptika in anderer Form bisher billiger zu beschaffen sind, als durch den elektrischen Strom. Will man aber diesen zur Erzeugung von Antisepticis benutzen, wie dies HERMYTE durch Elektrolysieren von Seewasser beabsichtigt, so muß man dafür sorgen, daß der Widerstand der Flüssigkeit möglichst gering wird, denn ein um so kleinerer Teil des Stromes geht alsdann als unwirksame Wärme verloren. Elektrolysiert man also Kochsalzlösung, so setzt sich in der konzentrierten Lösung der größte Teil der Elektrizität in chemische Energie um, nur ein ganz geringer Teil geht durch die Wärmebildung verloren, während in sehr verdünnter Kochsalzlösung ein sehr großer Teil des durchfließenden Stromes in Wärme sich umsetzt, nur ein kleiner Teil dagegen in chemische Energie.

Literatur.

1. APOSTOLI und LAQUERRIÈRE, De l'action polaire positive du courant galvanique. (*Sem. méd.* 1890. Nr. 19.)
2. WEBSTER, (*Journal of the. Soc. chem. Industr.* 1891. IX. S. 1093.)
3. BELL, J. CHARTER, Über Flußreinigung und Reinigung der Abwässer auf elektrischem und anderem Wege.
4. SPILKER und GOTTSTEIN, Über Vernichtung von Bakterien durch Induktionselektrizität. (*Centralblatt.* IX. S. 77.)
5. PROCHOWNIK, Die Behandlung des frischen Trippers beim Weibe mit konstantem Strom. (*Centralblatt.* IX. S. 324.)
6. WATKINS, Elektromikroskopischer Schlitten zur Abtötung von Bakterien. (*London. Elektr. Rev.* Bd. XXIX. 1891. S. 281.)
7. VERHOOGEN, Action du courant galvanique constant sur les organismes pathologènes. (*Extr. du Bull. de la Soc. Belge d. Microsc.* Tome XI. Nr. 9.)
8. CLAUDIO FERMI, Reinigung der Abwässer durch Elektrizität. (*Archiv f. Hyg.* 1892. Bd. XII. Heft 2. S. 204.)
9. D'ARSONVAL et CHARRIN, Electricité et microbes. (*Sem. méd.* 1893. Nr. 29.)
10. KRÜGER, J., Über Einfluß des konstanten elektrischen Stromes auf Wachstum und Virulenz der Bakterien. (*Zeitschrift für klinische Medizin.* Bd. XXII. S. 191.)
11. SMIRNOW, (*Berliner klinische Wochenschrift.* 1894. S. 683.)
12. OPPERMANN, Ein neues elektrolytisches Reinigungs- und Sterilisierungsverfahren für Trink- und Gebrauchswässer. (*Hyg. Rundschau.* 1894. S. 871.)
13. KRÜGER, (*Deutsche med. Wochenschrift.* 1894. Heft 21).

Über den Einfluß der Induktionselektrizität auf Bakterien.

Von Dr. Hans Friedenthal in München.

Im Jahre 1891 veröffentlichten Spilker und Gottstein im „Centralblatt für Bakteriologie"[1] einen Bericht über Versuche, deren Resultate geeignet waren, das höchste Interesse auf sich zu lenken, da sie das Absterben von Bakterien innerhalb des magnetischen Feldes einer stromdurchflossenen Spirale zu beweisen schienen. Dies mußte um so wunderbarer erscheinen, als der elektrische Strom bei direkter Durchleitung durch Bakterienkulturen nur durch Elektrolyse oder Wärmebildung wirksam ist, dagegen völlig unwirksam auch bei großer Stromstärke bei Ausschluß dieser beiden Faktoren, wie Versuche von J. Krüger[2] bewiesen haben. Wie sollte also ein durch Nichtleiter hindurch induzierter Strom in anderer Weise wirksam sein können? Eine teilweise Nachprüfung der Spilker-Gottsteinschen Versuche durch J. Krüger hatte völlig negative Resultate ergeben, infolgedessen schien es nötig, zur Entscheidung dieser Frage eine nochmalige gründliche Nachprüfung der Versuche zu unternehmen.

Eine ganz genaue Wiederholung der Versuchsanordnung von Spilker und Gottstein war leider aus dem Grunde nicht möglich, weil sich die Autoren auf die Angabe der Stromstärke beschränkten, wobei sie überflüssigerweise die Anzahl Volts maßen und angaben. Die Anzahl der Windungen der Spirale dagegen und deren Entfernung (wovon die Stärke des magnetischen Feldes abhängig ist) sind leider nicht angegeben. Zur Nachprüfung wurde eine Spirale benutzt, welche bei 3,5 mm Drahtdicke und 15 mm freiem Raume in der Axe eine zehnfache Wicklung besaß. Die Länge der ganzen Spirale war 25 cm. Die Induktionswirkung dieser Spirale war sicher ein Vielfaches der von Spilker und Gottstein benutzten, mit Draht umwickelten Tonröhre von 3,5 Weite. Die Stromstärke und die Zeit der Einwirkung wurde stets reichlicher bemessen, als in den gleichen Versuchen von Spilker und Gottstein, so daß eine etwaige Einwirkung des die Bakterienröhre umfließenden Stromes mindestens in gleicher Weise hätte zutage treten müssen. Es sei hier gleich vorweggenommen, daß nicht ein einziger der zahlreichen Versuche, von denen

[1] *Centralbl.* Bd. IX. S. 77.
[2] *Zeitschr. f. klin. Medizin.* Bd. XXII. Heft 1.

weiter unten einige angeführt werden sollen, irgendeine Wirkung des Stromes bei dieser Anordnung erkennen ließ. Nicht einmal eine Verminderung der Keimzahl wurde erhalten in einer Zeit, wo bei den SPILKER-GOTTSTEINschen Versuchen die Röhren bereits steril gefunden wurden.

Weder im Wasser ließ sich ein Einfluß des elektrischen Stromes erkennen, noch in hellem Münchener Bier, noch in Eisenalbuminatlösung, welche als besonders energisch wirkend angeführt werden. Zu den Versuchen, welche mit Bier angestellt wurden, war natürlich Hefe benutzt worden, da ja Bakterien in der sauren Flüssigkeit leicht zugrunde gehen. Auch die Hefe ließ keinerlei Einwirkung des Stromes erkennen. Da GOTTSTEIN in seiner neuesten Veröffentlichung[1] die Vermutung ausspricht, es könne von Vorteil sein, nur dünne Schichten bakterienhaltigen Wassers dem Strome auszusetzen, weil vielleicht die tiefen Schichten durch die oberflächlichen geschützt würden, so wurde zur Nachprüfung eine enge Glasröhre benutzt, bei der ein hineingesteckter Glasstab bewirkte, daß nirgends die bakterienhaltige Wasserschicht dicker war als 1,5 mm. Auch bei dieser Anordnung blieben die Resultate vollständig negative, wie die folgenden Versuche beweisen. Wie bei SPILKER und GOTTSTEIN wurde durch Kühlwasser die Temperatur stets unter 20° C gehalten. Eine Kontrollröhre mit ungefähr gleicher Aussaat von Bakterien wurde unelektrisiert denselben Temperaturen eine gleiche Zeitlang ausgesetzt.

Versuch 1. Eine Aufschwemmung von Prodigiosus in Wasser wurde einem konstanten Strome 1 Stunde 30 Minuten lang ausgesetzt. Die Stromstärke sank von 16 Ampère auf 14,5 Ampère zu Ende des Versuches.

Aussaat	487 600	in einer Öse
Nach dem Versuche	687 526	„ „ „
Aussaat in der Kontrollröhre ...	526 475	
Nach dem Versuche	654 768	

Der Prodigiosus verflüssigte die Platten innerhalb 18 Stunden, zeigte typische Farbstoffbildung, ließ also keinerlei Schädigung durch den elektrischen Strom erkennen.

Versuch 2. Eine Aufschwemmung von Prodigiosus in Wasser wurde einem Wechselstrome 1 Stunde 30 Minuten ausgesetzt. Polwechsel 1000 in der Minute. Die Stromstärke sank während des Versuches von 20 Ampère auf 14.

Aussaat	728 000	in einer Öse
Nach dem Versuche	865 000	„ „ „
Kontrollaussaat	978 000	
Nach dem Versuche	1 222 000	

Die Farbstoffbildung und Verflüssigungskraft des Prodigiosus war ununvermindert.

[1] *Centralbl.* 1898.

Versuch 3. Aufschwemmung von Prodigiosus in Wasser einem Wechselstrome von 21—20 Ampère 1 Stunde 30 Minuten lang ausgesetzt.

Aussaat	597 000 in einer Öse
Nach dem Versuche	599 786 „ „ „
Kontrollaussaat	424 025
Nach dem Versuche	414 600

Unverminderte Verflüssigungskraft. Typische Farbstoffbildung.

Versuch 4. Hefeaufschwemmung in hellem Münchener Bier mit Gleichstrom 14 Ampère 1 Stunde 25 Minuten lang behandelt.

Aussaat	78 in einer Öse
Nach dem Versuche	485 „ „ „
Kontrollaussaat	270
Nach dem Versuche	376

Keine Wachstumsbehinderung.

Versuch 5. Hefeaufschwemmung in hellem Münchener Bier, Gleichstrom von 14 Ampère 1 Stunde 25 Minuten lang ausgesetzt.

Aussaat	222 in einer Öse
Nach dem Versuche	720 „ „ „
Kontrollaussaat	176
Nach dem Versuche	2 080

Versuch 6. Prodigiosus in einer Lösung von Ferrum albuminatum 1 : 1000 einem Wechselstrome von 15 Ampère 1 Stunde 30 Minuten lang ausgesetzt.

Aussaat	340 800 in einer Öse
Kontrollröhre	410 000 „ „ „
Kontrollaussaat	86 000
Nach dem Versuche	97 000

Versuch 7. Genau wie Versuch 6.

Aussaat	419 000 in einer Öse
Nach dem Versuche	456 000 „ „ „
Kontrollaussaat	376 000
Nach dem Versuche	350 000

In diesen Versuchen läßt sich durchaus kein Einfluß des elektrischen Stromes feststellen, wenn er in einer Spirale ein mit bakterienhaltiger Flüssigkeit gefülltes Glasrohr umfließt und man durch Kühlwasser stets für eine genügend niedrige Temperatur sorgt. Daher dürfte auch die Elektrizität in dieser Form zur Konservierung von Lebensmitteln ungeeignet sein. Merkwürdigerweise berichten D'ARSONVAL und CHARRIN[1] auch von wiederholten Versuchen, in welchen sich eine bakterientötende Wirkung im magnetischen Felde einer Spirale gezeigt haben soll, durch welche ein

[1] *Sem. méd.* 1893.

Teslas-Strom geleitet wurde. Eine Nachprüfung war durch Fehlen der nötigen Apparate leider unmöglich, doch ist schon oben auf die Unwahrscheinlichkeit hingewiesen, daß ein in der Flüssigkeit induzierter Strom andere Eigenschaften haben sollte als ein direkt hindurchgeleiteter. Eine Nachprüfung der Versuche von d'Arsonval und Charrin wäre wohl nötig zur definitiven Entscheidung der Frage, ob der elektrische Strom nur durch Elektrolyse oder Wärmewirkung das Leben von Bakterien zu beeinflussen vermag, wie die Versuche von J. Krüger und dem Verfasser zu beweisen scheinen.

München, 13. August 1896.

Die Funktion der weißen Blutkörperchen.

Von Dr. Hans Friedenthal.

Unter allen Zellen des Organismus der Säugetiere nehmen die weißen Blutkörperchen eine ganz besondere Stellung ein. Durch die Vielseitigkeit ihrer Funktionen bieten sie sich dem Anatomen, dem Physiologen, dem Pathologen und Zoologen als geeignetes Forschungsobjekt dar. Es ist deshalb nicht zu verwundern, daß die ungemein reichhaltige Literatur noch immer in schnellem Wachsen begriffen ist, besonders seitdem die grundlegenden Arbeiten von Metschnikoff und Buchner die wichtige Rolle aufgedeckt haben, welche die Leukocyten bei der Abwehr schädlicher Organismen im Körper spielen. Trotzdem ist aber unsere Kenntnis von den Funktionen der Leukocyten noch fast in allen Punkten lückenhaft, noch immer ist keine Einigkeit erzielt über ihren Ursprung, über das Verhältnis der verschiedenen Leukocytenformen zu einander, über ihre Lebensdauer, ihr endliches Schicksal im Tierkörper, über ihre Beziehungen zu den roten Blutscheiben, und die Abscheidung der im Blute kreisenden Fermente wird ihnen nur vermutungsweise zugesprochen. In allen diesen Fragen ist nach dem heutigen Stand der Wissenschaft noch keine Entscheidung zu treffen. Die Aufgabe des vorliegenden Referates soll sein, die wichtigsten Tatsachen über das Verhalten der Leukocyten zu sammeln und auf die zahlreichen noch unerledigten Probleme hinzuweisen.

Leichter als alle übrigen Zellen des Organismus lassen sich die Leukocyten isolieren und der wissenschaftlichen Untersuchung zugänglich machen, sei es, daß man ihre chemische Zusammensetzung oder ihr biologisches Verhalten in überlebendem Zustande untersuchen will.

Verworn hat in seiner „Allgemeinen Physiologie" (1) auf die Wichtigkeit der Beobachtung der primitivsten Lebewesen hingewiesen; in den Leukocyten besitzen wir nun ein Material, welches uns stets in beliebiger Menge zur Verfügung steht, wenn wir die undifferenziertesten Formen der Bewegung, Nahrungsaufnahme, Verdauung und Fortpflanzung untersuchen wollen.

Zuerst hat Recklinghausen (2) eine Methode ersonnen, um die Leukocyten des Frosches, deren Umwandlung in Erythrocyten er beobachten wollte, zu isolieren. Er fing Froschblut in besonders konstruierten feuchten Kammern auf und konnte es dann 11—21 Tage in überlebendem Zustande erhalten. Bei genügendem Zutritt von Sauerstoff beobachtete er eine

Lösung oder Verflüssigung des anfänglich geronnenen Blutes innerhalb 24 Stunden, wobei die schwereren Blutzellen im Blutplasma sich zu Boden senkten. Auf dem Bodensatze von Erythrocyten entstanden nun allmählich schon mit bloßem Auge sichtbare weiße Inseln, welche nur aus Leukocyten bestanden, wie die mikroskopische Untersuchung ergab.

ARTHUS (3) unterband die von der Vena jugularis des Pferdes sich abzweigenden kleineren Venen. Schnürte er dann ein größeres Stück der langen Vene ab, so trat ohne Gerinnung eine Scheidung der geformten Blutebstandteile durch Sedimentierung ein. Da man die Säule der gesenkten Erythrocyten durch die Venenwand hindurchschimmern sieht, so gelingt es durch Unterbindung der Vene an der Grenze zwischen roten und weißen Blutkörperchen, letztere in isoliertem Zustand zu erhalten. Freilich gerinnt das leukocytenhaltige Plasma, wenn man es aus der Vene herausläßt, ohne Zusatz gerinnungshemmender Substanzen.

JANOWSKI (4) spritzte Terpentin oder Quecksilberlösungen in das Unterhautzellgewebe von Kaninchen und untersuchte den alsbald sich sammelnden aseptischen Eiter.

WOOLDRIDGE (5) zentrifugierte Blut, das er zur Verhinderung der Gerinnung mit dem gleichen Volum einer gesättigten Magnesiumsulphatlösung versetzt hatte. Alsdann schwimmen die leichteren Leukocyten, zu einem Kuchen verklebt, auf der Mischung. Für die biologische Untersuchung kann man die alsdann sehr geschädigten Leukocyten nicht mehr verwenden, wohl aber für die Ermittlung der chemischen Zusammensetzung des Zellkörpers.

ARNOLD (6) brachte Holundermarkstäbchen in die Peritonealhöhle von Säugetieren, worauf bald Schaaren von Leukocyten durch das gereizte Peritoneum in die Stäbchen einwanderten.

Die ausgiebigste Methode, sich lebende isolierte Leukocyten zu verschaffen, rührt von BUCHNER und HAHN (7) her. Spritzt man Kaninchen oder Hunden eine sterilisierte Mischung Aleuronat und Stärkekleister zwischen die Pleurablätter, so hat sich schon nach 24 Stunden ein reichliches Exsudat in der Pleurahöhle gebildet, das fast nur aus Leukocyten besteht, bei nur geringer Flüssigkeitsbeimischung. Der Pyothorax entsteht fast immer doppelseitig, auch bei einseitiger Injektion. Wie groß die Menge der sich sammelnden Leukocyten ist, kann man daraus ersehen, daß es gelingt, einem Kaninchen bis zu 10 ccm Exsudat, also etwa $^1/_8$ der Blutmenge, zu entziehen. Braucht man größere Mengen von Leukocyten, so kann man von einem Schaf etwa $^1/_4$ Liter Exsudat erhalten. Nach einer schätzungsweisen Zählung enthält eine solche Menge Exsudat über hundert Milliarden Leukocyten.

Ob durch die zugeführte Nahrung eine enorme Vermehrung der Leukocyten stattgefunden hat, oder ob eine solche Leukocytenmenge aus anderen Körperregionen und aus dem Blut herbeigelockt worden ist, ist unentschieden. Mitosen habe ich an den so erhaltenen Leukocyten nicht nachweisen können.

Das unter aseptischen Kautelen aus der Pleurahöhle entnommenen Exsudat gerinnt nach einiger Zeit spontan, selbst wenn es im Eisschrank aufbewahrt wird. Man ist deshalb zur ferneren Beobachtung der Leukocyten genötigt, durch Quetschen mit einem sterilen Glasstabe die Gerinnsel zu zerteilen und die eingeschlossenen Zellen aus dem umspinnenden Fibrinfadennetze zu befreien. Hierbei kann man beobachten, daß die durch Auspressen erhaltene leukocytenhaltige Flüssigkeit zum zweitenmal spontan gerinnt, unter Umständen nach erneuter Auspressung selbst zum drittenmal.

Noch ist nicht entschieden, ob das so erhaltene Fibrin mit dem bei der Blutgerinnung entstehenden vollständig identisch ist oder nicht. Wooldridge (5) fand das aus Lymphdrüsenzellen erzeugte Fibrin nicht quellbar in 0,2% Salzsäure, wie das bei der Blutgerinnung entstehende.

Die Leukocyten, welche auf die oben beschriebene Weise isoliert worden sind, lassen sich alsdann zu biologischen oder chemischen Untersuchungen verwenden, zu ersteren vermöge einer Lebenszähigkeit, wie sie nur diesen Zellen im gesamten Warmblüterorganismus zukommt.

Nach vorsichtigem einmaligem Gefrieren und langsamem Wiederauftauen beweist noch eine Zahl von Leukocyten ihre Lebendigkeit durch amöboide Bewegung und Aufnahme hinzugefügter Bakterien auf dem geheizten Objekttisch, und selbst dreitägiges Aufbewahren im Eisschrank vernichtet nicht immer völlig ihre Beweglichkeit. Noch viel größer ist die Lebenszähigkeit der Leukocyten der Poikilothermen, da ja Recklinghausen (2) die weißen Blutkörperchen des Frosches 3—4 Wochen außerhalb des Tierkörpers am Leben zu halten verstand.

Über das biologische Verhalten der Leukocyten läßt sich ganz im allgemeinen sagen, daß es völlig dem der freilebenden einzelligen Wesen, besonders dem der Amöben gleicht. Die gleichen giftigen Alkaloide, besonders das Chinin, wirken besonders stark auf Protisten wie auf Leukocyten. So fand Dogiel (8), daß letztere empfindlicher sind gegen den Zusatz von Alkaloiden als selbst die so labilen Erythrocyten.

Völlig den Protisten ähnlich verhalten sich die Leukocyten bei der Aufnahme geformter Bestandteile, und diese ihre Funktion geformtes Material in sich aufzunehmen und wegzuschleppen ist für den Organismus der Metazoen in fast allen Tierklassen von hervorragender Wichtigkeit. Den in die Lunge eingeatmeten Kohle- und Steinstaub schleppen die Leukocyten in die pulmonalen Lymphdrüsen und halten so die atmende Fläche stets funktionsfähig. Die zahlreichen Reste der weißen wie der roten Blutkörperchen werden in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen abgefangen und aufgefressen, um alsdann zum Aufbau neuer Blutbestandteile verwendet zu werden.

Der Übergang der verbrauchten Blutbestandteile in Schollen ist in neuester Zeit von Latschenberger (9) beobachtet und beschrieben worden. Nach diesem Forscher werden die zu Schollen veränderten Erythrocyten

uud Leukocyten in Milz und Knochenmark von Riesenzellen aufgenommen. Der gleiche Befund bei Lymphdrüsen von MACACUS RHESUS wurde von SCHUMACHER (10) mitgeteilt.

Nach den erhaltenen Bildern kann es nicht mehr zweifelhaft sein, daß ganze Erythrocyten von den Riesenzellen nicht nur aufgenommen, sondern auch von einer ausgeschiedenen Flüssigkeit umgeben und endlich verdaut werden. Diese Bilder hatten früher Anlaß gegeben zu der Theorie der intrazellulären Entstehung der roten Blutscheiben, die schon 1892 von SPULER (11) widerlegt wurde.

In noch ausgedehnterem Maße wird die phagocytäre Tätigkeit der Leukocyten in Anspruch genommen bei der Metamorphose der Wirbellosen und in geringerem Grade auch noch bei den Amphibien. Hier wandern die weißen Blutkörperchen in die dem Schwund verfallenden Organe ein, nehmen die Zerfallsprodukte der Gewebe in sich auf und transportieren sie in den Körper des Tieres zurück. Ob man die Tätigkeit der Osteoklasten, welche unaufhörlich das Gefüge des Knochen verändern und abbauen, hierher rechnen darf, ist noch zweifelhaft.

Direkt beobachtete KOROLEW (12), daß nach Ischiadicusdurchtrennung die Leukocyten die Myelinschollen der degenerierten Nervenfasern auffressen und wegtransportieren. Sind die zu entfernenden Massen zu groß, als daß sie von der Phagocytose bewältigt werden könnten, so verflüssigen die Leukocyten das umliegende Gewebe meist bis zur nächsten Körperoberfläche und verschaffen so dem Fremdkörper einen Ausweg. So große Aufgaben stellen dar die Entfernung eines großen Knochensplitters, eines ganzen gangränos gewordenen Fußes, oder gar eines abgestorbenen Fötus bei Abdominalschwangerschaft. In allen diesen Fällen weiß sich der Organismus dank der Tätigkeit dei Leukocyten zu helfen.

Die Verflüssigung und Auflösung der Gewebe bei massenhafter Einwanderung von Leukocyten ist ein noch nicht vollständig aufgeklärter Vorgang. Wohl liegt es nahe, anzunehmen, daß bei dem oft wiederholten Durchwandern von Leukocyten die Verbindungen der fixen Gewebszellen so gelockert und gezerrt werden, daß ein großer Teil dieser Zellen — noch dazu abgeschnitten von der normalen Ernährung durch stets sich erneuernde Lymphe — nekrotisch wird, wobei dann ihre Reste von den Leukocyten gefressen und weggeschafft werden können. Andererseits haben wir Beispiele, daß Gewebe auch bei stärkster Durchwanderung von Leukocyten nicht zu vereitern brauchen, wie die Lungenpneumonien beweisen.

Vielleicht sondern die Leukocyten Stoffe ab, welche imstande sind, Gewebe aufzulösen und zu verflüssigen. So fand RECKLINGHAUSEN (2) eine spontane Lösung des Blutkuchens, wenn er steril aufgefangenes Froschblut nach der Gerinnung in feuchten Kammern aufbewahrte.

Ein neues Licht auf die Wichtigkeit der Phagocytose warfen die Untersuchungen von METSCHNIKOFF bei Infektionskrankheiten. Hier gelang es

ihm in vielen Fällen nachzuweisen, daß die Infektionserreger von den Leukocyten aufgenommen werden, so daß nach seiner Theorie die Phagocytose das einzige Hilfsmittel des Organismus darstellt, um eingedrungene Infektionserreger zu bekämpfen. Allein Untersuchungen von Buchner und seinen Schülern haben gezeigt, daß der Kampf zwischen Organismus und Infektionserregern sich nicht auf das einfache Auffressen der eingedrungenen Spaltspitze beschränkt, sondern daß von den Leukocyten Stoffe abgesondert werden, welche Bakterien zu vernichten imstande sind. Die Absonderung von Stoffen, welche eine wichtige Rolle im Organismus zu spielen berufen sind, ist eine der wichtigsten Funktionen der so vielseitigen Leukocyten.

Flügge und Nutall hatten zuerst gezeigt, daß Blut die Fähigkeit besitze, hineingebrachte Bakterien zu vernichten; Buchner zeigte nun, daß auch gänzlich zellfreies Serum, bei dem also mit Sicherheit jede Phagocytose ausgeschlossen war, dieselbe Fähigkeit besitze. Er nannte die chemischen Körper, welche Bakterien zu vernichten imstande sind, Alexine. Leider ist es bisher noch nicht gelungen, diese Körper zu isolieren, so daß ihre chemische Konstitution noch völlig dunkel ist.

Nach den Untersuchungen von Hahn (13) und Schattenfroh (14) kann es nicht mehr zweifelhaft sein, daß diese Schutzstoffe von den Leukocyten abgesondert werden, während wir von keiner anderen Zellart wissen, daß sie bakterienfeindliche Stoffe abzusondern imstande ist.

Verschafft man sich größere Mengen von stark leukocytenhaltiger Flüssigkeit und tötet durch schnelles wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauen mit Sicherheit alle lebenden Zellen, so erweist sich alsdann die Flüssigkeit, wie Hahn (13) zeigte, noch stärker baktericid als das vom Blut abgeschiedene Serum. Schattenfroh (14) bewies, daß man durch wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauen die Alexine gewissermaßen aus den Leukocyten extrahieren könne, denn ein so behandeltes Exsudat zeigte sich stärker baktericid, als ein solches, welches durch Zentrifugieren von allen Zellen befreit worden war. Machte er Exsudat durch Erhitzen unwirksam und fügte dann Leukocyten hinzu, so gewann es seine baktericiden Eigenschaften wieder.

Erhitzt man alexinhaltige Flüssigkeiten auf 55° eine Stunde lang, so werden, wie Buchner (15) fand, alle Alexine sicher zerstört, und alle Körperflüssigkeiten erweisen sich in alexinfreiem Zustand als die besten Nährböden für pathogene Bakterien, die wir kennen.

Nicht nur durch die Hitze bei 50° werden die Alexine zerstört, sondern sie zerfallen in einiger Zeit von selbst. Einwirkung von Sonnenlicht und Sauerstoff beschleunigt noch diesen Zerfall. Bei Aufbewahrung des Serums im Eisschrank kann man noch bis zum siebenten Tage die Anwesenheit der Alexine nachweisen, eine längere Konservierung dieser so labilen Körper ist bisher nicht gelungen.

Fällt man die Eiweißkörper des Serums durch Aussalzen, so werden die Alexine mit ausgefällt, vielleicht auch mechanisch durch den Niederschlag mit zu Boden gerissen. Löst man den Eiweißniederschlag in salzhaltigem Wasser wieder auf, so zeigt die Flüssigkeit Bakterien gegenüber sich wieder wirksam, freilich in viel schwächerem Grade.

Dialysiert man aktives Serum gegen destilliertes Wasser, so verliert es seine baktericide Kraft, dialysiert man dagegen gegen 0,7 %ige Kochsalzlösung, so bleibt die Wirksamkeit zum Teil erhalten; auch das gegen Wasser dialysierte und unwirksam gewordene Serum wird wieder aktiv bei genügendem Alkalizusatz.

Die Salze und Basen scheinen daher in noch unaufgeklärter Weise bei der Alexinwirkung beteiligt zu sein. Fodor (16) will gefunden haben, daß beim Menschen die baktericide Wirksamkeit des Blutes parallel gehe mit dem Alkaligehalt; Emmerich erklärte direkt die Alexine für Alkalialbuminate. Da nun nach Strasser und Kuthy (18) eine Vermehrung der Alkalinität des Blutes möglich ist durch kalte Bäder und Duschen, so wäre die Klarlegung aller dieser Verhältnisse sehr wichtig zum Verständnis der therapeutischen Wirkung der Kaltwasserbehandlung bei allen Infektionskrankheiten.

Die Alexine vernichten nicht nur in die Körpersäfte gebrachte Infektionserreger, sie lösen auch die Erythrocyten fremder Tiere auf, besonders bei Körpertemperatur. Weiss (17) hatte gefunden, daß, wenn man reichliche Mengen Serum einer Tierart in die Blutbahn eines anderen Tieres bringt, die Tiere unter denselben Erscheinungen zugrunde gehen, wie bei Einspritzung von Schlangengift oder Aalserum. Die roten Blutzellen lösen sich auf, wie auch schon Dogiel (18) beobachtete. Diese Wirkung trat bei Kaninchen selbst dann ein, wenn man Serum eines weiblichen Kaninchens in die Blutbahn eines männlichen Tieres brachte, während das Serum eines männlichen Tieres den Blutzellen eines anderen männlichen Tieres gegenüber sich inaktiv erwies.

Die Fähigkeit des Serums, rote Blutscheiben eines anderen Tieres auflösen zu können, nannte Buchner (15) die globulicide Aktion des Serums und zeigte von ihr, daß sie ganz ebenso wie die baktericide Aktion durch Erwärmen auf 50° durch Einwirkung des Sonnenlichtes und durch reichliches Zuleiten von Sauerstoff vernichtet wird. Sehr wahrscheinlich kommt daher auch diese Funktion den von den Leukocyten ausgeschiedenen Alexinen zu.

Bei Vermischen von Serum zweier Tierarten vernichten sich die Alexine gegenseitig nach quantitativen Verhältnissen, und man kann daher durch Vermischen von Kaninchen- und Hundeserum eine Mischung erhalten, welche weder Bakterien vernichtet, noch Hunde- oder Kaninchenblutkörperchen löst. Seit wir durch die Arbeiten von Hamburger und Koeppe wissen, daß sich die Erythrocyten in jeder hypinotischen Salzlösung auflösen, hätte

man glauben können, daß die globulicide Aktion des Serums vielleicht nur von verschiedenem Salzgehalt der benutzten Serumsorten herrührt; dies ist aber nicht möglich, da Erhitzen auf 56° dem Serum diese Fähigkeit nimmt, und zugleich Kaninchenserum Hundeerythrocyten und Hundeserum Kaninchenerythrocyten löst.

Ebenso wie sich die Alexine verschiedener Tierarten vernichten, werden sie auch von den Bakterien zerstört, und erstere unterscheiden sich daher erheblich von Fermenten, bei denen es auf quantitative Mischung nicht ankommt. Theoretisch kann ja die kleinste Menge Pepsin eine beliebige Masse Fibrin verdauen, wenn die erforderliche Zeit nicht in Betracht kommt.

Fügt man dagegen eine zu große Menge von Bakterien zu alexinhaltigem Serum, so wird zwar ein Teil der Bakterien vernichtet, der überlebende Teil dagegen vermehrt sich in dem jetzt unwirksam gewordenen Serum so schnell wie in einem ausgezeichneten Nährboden.

Welche Funktion der Leukocyten bei der Abwehr von Infektionserregern überwiegt, ob, wie Buchner annimmt, ihre Fähigkeit, Alexine abzusondern, ist schwer zu sagen. Wir wissen nicht, ob die Gift produzierenden Bakterien vor dem Gefressenwerden durch die Leukocyten nicht vielleicht durch ihren Giftgehalt geschützt sind, wenn sie in großen Mengen auf einmal in den Körper eindringen können. Immerhin muß es ein Hindernis im Körper für die Leukocyten geben, sogleich die eingedrungenen Bakterien in sich aufzunehmen, wie von Sicherer zeigen konnte bei Staphylokokkeneinspritzung in die Kaninchenkornea. Hier bilden die Leukocyten wohl bald einen Wall um die Injektionsstelle, gelangen aber nicht bis in die unmittelbare Nähe der Staphylokokken. Erst nach geraumer Zeit wird die Demarkationslinie durchbrochen und dann die vielleicht schon abgestorbenen Staphylokokken durch Phagocytose entfernt. Wahrscheinlich hängt es von der Art der eingedrungenen Krankheitserreger ab, ob bei ihrer Abwehr Alexine oder Phagocytose die Hauptrolle zu spielen haben. Wenn es Bakterien gibt, auf welche die Alexine gar nicht schädigend wirken, wie beim Kaninchen auf das Bakterium Coli, so können im Tierkörper bei Abwehr dieses Schädlings die Alexine auch keine Rolle spielen; hier muß daher die Phagocytose allein ausreichend sein. Andererseits kennen wir Bakterien von solcher Virulenz, daß ihnen gegenüber der Organismus überhaupt keine andere Schutzwehr zu haben scheint, als den festen Zusammenhang der Gewebe. So beschreibt Marmorec (19) so virulente Streptokokken, daß ein einziger Kokkus unter die Hant gespritzt den Tod eines Kaninchens zur Folge hatte. Völlig unaufgeklärt ist noch, wodurch eigentlich so virulente Bakterien vor der Phagocytose geschützt sind.

Beide Hauptfunktionen der Leukocyten vereint tätig, fanden Menge und Walthard (20) bei der Selbstreinigung der Vagina von hineingebrachten Staphylokokken und Streptokokken, denn bei einigen Versuchen konnten

sie reichlich Phagocytose beobachten bei einigen nicht; stets aber verschwanden die hineingebrachten Staphylokokken innerhalb vier bis zehn Stunden aus dem Fundus der Vagina.

Während so die Abscheidung bakterientötender Stoffe aus den Leukocyten ganz sichergestellt ist, wissen wir noch wenig über die Herkunft einer ganzen Reihe von Fermenten, welche in der letzten Zeit im Blut gefunden worden sind, welche aber vermutlich sämtlich den Leukocyten entstammen.

So fand Bial (21) ein amylolytisches Ferment im Blut, welches nicht nur Glykogen, sondern auch in geringem Grade Stärke in Zucker umwandelte. Arthus und Spitzer (2) wiesen ein zuckerzerstörendes Ferment im Blut nach, welches allerdings nur bei reichlichem Zuleiten von Sauerstoff wirksam ist und vielleicht identisch mit dem oxydierenden Ferment, welches Abelous und Biarnès (23) und Salkowski (24) im Blut nachgewiesen haben. Salkowski zeigte zuerst, daß bei reichlicher Durchlüftung mit Sauerstoff dem Blut die Fähigkeit zukomme, den Salicyloldehyd zu oxydieren. Ganz isoliert geblieben ist die Behauptung von Lépine (25), daß im Blut ein peptosacharifizierendes Ferment vorhanden ist, so daß man 10 % von Pepton in Zucker umwandeln könne, wenn man es mit Blut bei 56° digeriere. Die Bestimmung der Zuckermenge führte Lépine durch Vergären und Messen der entstandenen Kohlensäure aus. Merkwürdig wäre es, wenn eine so leicht nachweisbare Zuckergruppe im Peptonmolekül vorhanden wäre.

Als letztes der Fermente, dessen Absonderung als eine Funktion der Leukocyten angesehen werden muß, nenne ich das Gerinnungsferment. Die Rolle, welche die weißen Blutkörperchen bei der Gerinnung spielen, ist trotz der in dieser Richtung verwandten Mühe zahlreicher Forscher noch nicht vollständig aufgeklärt. Sichergestellt scheint zu sein, daß bei dem Zerfall der Leukocyten Stoffe in das Plasma gelangen, welche den Gerinnungsvorgang einleiten. Ob nicht dieselben Stoffe bei dem Zerfall der roten Blutscheiben frei werden, ist noch nicht entschieden. Es hängt dies mit unserer Unkenntnis von der Entstehung der Blutplättchen zusammen, welche die einen Forscher von den roten, die anderen von den weißen Blutkörperchen abstammen lassen, während wieder andere ihnen eine ganz selbständige Rolle neben diesen Elementen zuweisen.

Sichergestellt ist durch Betrachtung des Gerinnungsvorganges unter dem Mikroskop, daß die Fibrinfäden immer von Stellen ausstrahlen, wo ein Blutplättchen gelegen ist, ob diese Blutplättchen aber einem weißen oder einem roten Blutkörperchen entstammen, kann man nicht entscheiden. Lilienfeld wies nach, daß die Plättchen nukleinhaltig sind, und leitete daher den Ursprung von den Kernen der Leukocyten her, doch scheinen auch die Erythrocyten Nuklein zu enthalten. Die Rolle der Leukocyten bei der Gerinnung hat zuerst Harmsen (26) zahlenmäßig geprüft und gefunden,

daß durch das Defibrinieren 48,1 % aller weißen Zellen zugrunde gehen. Er fand das Verhältnis der ein- und mehrkernigen Leukocyten vor dem Defibrinieren wie 19 : 81, nachher wie 31 : 69. Von den mehrkernigen gingen 60,6 %, von den einkernigen 20,7 % zugrunde. Von den polynukleären Zellen verschwinden hauptsächlich die neutrophilen, von den einkernigen die großen Formen, während sich die eosinophilen Zellen neutral verhalten. Diese Verhältnisse zeigen sich konstant bei jeder Wiederholung der Versuche, was deutlich auf eine Beteiligung der weißen Blutkörperchen an der Gerinnung hinweist.

Wooldridge (5) wog die Gesamtmenge der Leukocyten im ungeronnenen und im defibrinierten Blut und fand stets das Gesamtgewicht aller Leukocyten im defibrinierten Blut geringer, weshalb er auf eine Bildung des Fibrins aus zerfallenden Leukocyten schloß, Lilienfeld (27) konnte nachweisen, daß gerinnungsfähige Substanzen bei Zusatz von Nuklein sofort gerinnen, und glaubt daher, daß beim Zerfall der Leukocytenkerne freiwerdendes Nuklein das Gerinnungsferment darstelle. Arnold, Lewit und Bremer wollen die Abschnürung von Blutplättchen aus Erythrocyten beobachtet haben, so daß eine Entscheidung über die Frage, ob nur die zerfallenden Leukocyten die Gerinnung einleiten, noch nicht zu treffen ist. Oben war schon erwähnt, daß leukocytenhaltiges Exsudat aus der Pleurahöhle, das keine Erythrocyten enthält, selbst wiederholte Gerinnungen zeigt. Das Vorhandensein von zerfallenden Erythrocyten scheint also kein notwendiges Erfordernis für den Gerinnungsvorgang zu sein.

Ob nun die gerinnende Substanz, das Fibrinogen, ebenso wie das Gerinnungsferment (das Nuklein?) erst im Moment des Zerfalles aus den Leukocyten ausgeschieden wird oder ob das Fibrinogen stets in reichlicher Menge im Plasma vorhanden ist, wissen wir nicht, da bis vor kurzem keine Methode bekannt war, das Blut der Untersuchung zugänglich zu machen ohne Zerfall von Leukocyten. Alle gerinnungshemmenden Mittel wie Pepton, oder Blutegelextrakt, oder Magnesiumsulphatlösungen, oder Ausfällen der Kalksalze mit Alkalioxalat zerstören das Gefüge des Leukocytenleibes. Erst in neuester Zeit hat wiederum Lilienfeld in dem Histon eine Substanz entdeckt, welche die Gerinnung des Blutes verhindert, ohne die Leukocyten zu alterieren. Da nun chemische Untersuchungen über das Histonblut noch nicht vorliegen, so wissen wir noch nicht, welche chemischen Körper im Plasma vor dem Zerfall der Leukocyten präformiert vorhanden sind. Das Histon übt deshalb keinen schädigenden Einfluß auf die Leukocyten aus, weil es von diesen selber abgesondert wird und wahrscheinlich stets in Spuren im kreisenden Blut vorhanden die Gerinnung verhindert. Erst wenn bei massenhaftem Zerfall von Leukocyten eine zu reichliche Menge Nuklein in das Plasma gelangt, wird die gerinnungshemmende Aktion des Histons von der gerinnungserregenden des Nuklein überkompensiert, und das Blut gerinnt doch, trotz seines Histongehaltes.

Die wichtige Rolle, welche man früher der Gefäßwand zuschrieb, nämlich die Abscheidung gerinnungshemmender Substanzen, muß nach den LILIENFELDschen Untersuchungen auf die Leukocyten übertragen werden, und diese Zellen vereinigen in sich die Fähigkeit der Absonderung sowohl gerinnungshemmender wie gerinnungserregender Substanzen, noch dazu in einer chemischen Verbindung, dem Nukleohiston.

Während wir im Histon einen albumoseartigen Körper kennen gelernt haben, der von den Leukocyten abgeschieden wird, scheint die Aufnahmefähigkeit dieser Zellen für Albumosen und Peptone bei der Verdauung eine wichtige Rolle zu spielen.

Schon WOOLDRIDGE (5) hatte beobachtet, daß das Gesamtgewicht aller Leukocyten stets größer war, wenn er durch Zufügung von Pepton das Blut ungerinnbar gemacht hatte, als wenn er etwa durch Ausfällen der Kalksalze die Gerinnung verzögerte; und zwar fand er die Zunahme der Leukocytenmenge stets ungefähr gleich der zugefügten Peptonmenge. Er schloß daraus, daß das Pepton von den Leukocyten aufgenommen worden sei. Auch RÖMER (28) fand nach Einspritzung von Bakterienproteinen starke Vermehrung der Leukocyten durch amitotische Teilung, was ja ebenfalls auf eine Aufnahme der Peptone durch die Leukocyten hinweist. So würde sich leicht die bisher befremdliche Tatsache erklären, daß es nicht gelungen ist, während der Resorption von eingeführter Nahrung in Blut oder Lymphe Peptongehalt nachzuweisen, während es schon lange bekannt ist, daß eine reichliche Mahlzeit eine starke Vermehrung der farblosen Elemente im Blut zur Folge hat. Das Verschwinden des Peptons nach dem Passieren der Darmwand wäre alsdann eine Folge der Aufnahme durch die Leukocyten. Unwahrscheinlich ist es, daß der größte Teil der im Darm entstandenen Peptone das Darmepithel passieren kann, ohne in Eiweiß zurückverwandelt zu werden. Wahrscheinlich gelangen aber doch Spuren von Albumosen oder Peptonen bei schneller Verdauung in die Blutbahn, erregen hier eine Hyperleukocytose, und nun verhindern die mobilgemachten Leukocyten die weitere Ansammlung der giftigen Albumosen in der Blutbahn.

Auch die Entfernung der so zahlreichen Fettkügelchen, welche nach der Verdauung in das Blut geleitet werden, wird wohl den Leukocyten obliegen. Zur Zeit der Resorption der Nahrung ergießt sich ja ein milchartig von Fett getrübter Strom von Lymphe in das Blutgefäßsystem, und doch finden wir für gewöhnlich das Blut fast frei von geformtem Fett. Nur bei säugenden Tieren ist eine Trübung des Plasmas durch reichliches Fett beobachtet worden. Hier muß man annehmen, daß die Leukocyten den so enorm gewachsenen Ansprüchen an die Blutreinigung nicht mehr gewachsen waren. Daß fast alle albumoseartigen Körper ein Lockmittel für die Leukocyten darstellen, kann nach den Untersuchungen von TIMOFEJEWSKI, GOLDSCHEIDER und JACOB, RÖMER und BUCHNER nicht mehr zweifelhaft sein; schon deshalb müssen wir annehmen, daß diese Substanzen von den Leuko-

cyten auch aufgenommen werden können. Die Rolle, welche die Leukocyten bei der Verdauung zu spielen hätten, wäre nun die, daß sie die resorbierte Nahrung — seien dies nun Peptone oder schon rückverwandeltes Eiweiß — in sich aufnehmen, sich lebhaft amitotisch vermehren und bei ihrem schließlichen Zerfall, der jeder Hyperleukocytose alsbald folgt, die in ihrem Innern weiter umgewandelte resorbierte Nahrung in das Plasma ergießen, so daß es jetzt allen Körperzellen in gelöster Form zugeführt werden kann. Wahrscheinlich hat die Anhäufung ganzer Leukocytenlager in der Darmwand noch den weiteren Zweck, die Darmgewebe an der Ausnutzung der resorbierten Nahrung für eigene Zwecke zu verhindern. Bei der fortwährenden Umspülung mit Nährstoffen müßten sich ja die Darmzellen fortwährend vergrößern, teilen und im Übermaß vermehren, wenn nicht die Leukocyten dafür sorgten, daß der größte Teil der zugeführten Nahrung den anderen Körperzellen zugute kommt.

Der Zerfall der Leukocyten nach reichlicher Peptonaufnahme ist von Römer (28) und auch von Botkin (29) unter dem Mikroskop beobachtet worden. Die Zellen erscheinen zuerst immer deutlicher granuliert, sie quellen auf, Fortsätze lösen sich ab und geben dann ganz das Bild von Blutplättchen, nur ganz geringe Reste bleiben übrig.

Dieselbe Funktion wie bei der Verdauung, nämlich durch ihren Zerfall Nährmaterial zu liefern für andere dauerhaftere Zellen, üben die Leukocyten auch aus bei der Neubildung von Geweben im wachsenden Organismus und bei der Regeneration verletzter Teile beim Erwachsenen. Leukocyten wandern in schnell wachsende Organe ein und bieten dann durch ihren Zerfall den oft sich teilenden Zellen ein konzentriertes Nährmaterial.

Wahrscheinlich ermöglicht ihr reichlicher Nukleingehalt eine um so schnellere Kernteilung der fixen Zellen. Die Bilder, welche man dann erhält, ähneln durchaus denen bei der Entzündung; so bietet der Hoden zur Zeit der Pubertät, das Gehirn in den letzten Fötalmonaten ein Aussehen dar, welches besonders bei der exzessiven Blutversorgung der schnell wachsenden Organe die Verwechslung mit einer Entzündung sehr nahe legt.

Bei dem Aufbau neu sich bildender Gewebe können sich die Leukocyten nicht dauernd beteiligen. Bringt man Stäbchen von Holundermark oder Leberstückchen in die Bauchhöhle von Tieren, so wandern zwar die Leukocyten sofort in die hineingebrachten Teile ein und bilden dort ein Scheingewebe, aber es kommt doch nicht zur dauernden Gewebsneubildung durch die Leukocyten, sondern diese machen den Fibroblasten, Abkömmlingen der fixen Gewebszellen, Platz, und liefern durch ihren Zerfall nur das Material für das neu zu bildende Gewebe. Von neueren Forschern vertritt nur noch Ribbert (30) den Standpunkt, daß die eingewanderten Leukocyten zur Auskleidung der neugebildeten Lymphräume dienen und dort noch ebenso mitotisch sich vermehren könnten wie in den Keimzentren der Lymphdrüsen.

Auf Grund von Einwanderungsversuchen traten aber SHERRINGTON und BALLANCE (31) wie auch BAUMGARTEN (32) dieser Meinung entgegen, so daß wir bei aller Vielseitigkeit der Leukocyten ihnen die Fähigkeit der Gewebsneubildung wohl absprechen müssen.

Eine noch nicht entschiedene Frage ist es dagegen, ob nicht alle geformten Blutbestandteile, Blutplättchen sowie rote Blutscheiben von den Leukocyten abstammen. Von den Blutplättchen ist oben schon erwähnt, daß LILIENFELD (24), der Nuklein in den Plättchen nachwies, und BOTKIN (29) die Abstammung der Plättchen von Leukocyten vertreten. LOEWIT, ARNOLD und BREMER wollen dagegen die Abschnürung von Plättchen von roten Blutscheiben beobachtet haben. Wahrscheinlich hat daher ARNOLD recht mit der Vermutung, daß die Blutplättchen überhaupt keinen einheitlichen Ursprung haben, und daß wir mit diesem Namen belegen die Zerfallprodukte der weißen wie der roten Blutkörperchen und außerdem noch in Plättchenform ausgeschiedenes Fibrin.

Noch weniger klar liegt die Frage, ob auch die roten Blutscheiben durch Umwandlung von Leukocyten entstehen. Beim Frosch will ja RECKLINGHAUSEN (33) am überlebenden Blut die Umwandlung der sogenannten Spindelzellen in rote Blutkörperchen unter dem Mikroskop verfolgt haben. ARNOLD (34) beobachtete die gleichen Arten von Granula in hämoglobinhaltigen und hämoglobinfreien Knochenmarkszellen und glaubt daher an eine Umwandlung der Leukocyten in rote Blutkörperchen. Auch beschreibt er Erythroblasten mit amöboider Beweglichkeit, eosinophile Zellen mit diffus verteiltem Hämoglobin, ferner Zellen, welche Hämoglobin im Kern führen als Übergänge zwischen roten und weißen Blutkörperchen. Daß zum mindesten die eosinophilen Zellen bei der Erythrocytenbildung beteiligt sind, ist fast zur Gewißheit geworden durch die Entdeckung von PRZEWOSKI (35) und BACKER (36), daß ihre Granula die Eisenreaktionen ergeben. Mit Ammoniumsulfid und Glyzerin im Thermostaten bei 60 längere Zeit behandelt, färben sich die Granula grün. Mit Ferrozyankalium und Salzsäure geben sie die Berlinerblaureaktion. Da die Granula außerdem die Vanillineiweißreaktion zeigen, wie WEISS (37) fand, so ist mikrochemisch festgestellt, daß sie aus Eisenalbuminat bestehen. JANOWSKI (38) will im Eiter eine allmähliche Umwandlung der Lymphocyten in polymorphkernige Leukocyten beobachtet haben, HARMSEN (39) sah bei einem Pyothorax die anfangs polymorphkernigen Leukocyten sich in eosinophile verwandeln.

Kombinieren wir die Angaben aller dieser Forscher, so ergäbe sich eine Reihe für die Entwicklung der roten Blutscheiben. Die Lymphocyten stammen wohl direkt von den mitotisch sich teilenden Zellen in den Keimzentren der Lymphdrüsen. Diese würden dann polymorphkernig, schließlich eosinophil, und letztere wären dann die Vorstufen der roten Blutscheiben, in die sie durch Hämoglobinbildung und Kernschwund übergingen.

Keine der bis jetzt geltenden Ansichten über die Entstehung der roten

Blutscheiben kann als definitive oder erschöpfende gelten, alle die oben erwähnten Angaben über die Umwandlungsfähigkeit der Leukocyten sind viel zu wenig geprüft und bestätigt, als daß man aus ihnen sichere Schlüsse über die Bildung der Erythrocyten ziehen könnte. Durch den bedeutungsvollen Eisennachweis in den Granula der Leukocyten ist allerdings eine Beteiligung derselben an der Erythrocytenbildung recht wahrscheinlich geworden.

Fassen wir die Funktionen der Leukocyten noch einmal zusammen, so erscheint ganz sichergestellt die wichtige Rolle, welche sie bei der Gerinnung spielen, ganz sicher ferner die Dienste, welche sie als Phagocyten und Absonderer der Alexine bei allen infektiösen Erkrankungen dem Körper leisten. Ihre phagocytäre Tätigkeit wird in der mannigfachsten Weise in Anspruch genommen bei der Wegschaffung von Staub aus der Lunge, von Pigment aus der Oberhaut, bei der Entfernung nekrotischer Teile oder von großen Fremdkörpern, bei den Tieren mit Metamorphose zur schnellen Wegschaffung derjenigen Organe, deren das Tier nach seiner Umwandlung nicht mehr bedarf. Bei der Gewebsneubildung liefern die Leukocyten das erste Material, ihrem Zerfall verdankt sicher ein Teil der Blutplättchen ihre Entstehung.

Der Ergänzung bedürftig sind dagegen unsere Kenntnisse in der Frage, welchen Anteil die Leukocyten an der Abscheidung der im Blute kreisenden Fermente, an der Resorption der aufgenommenen Nahrung und an der Bildung der roten Blutscheiben haben.

Im ganzen genommen müssen wir mit Looss (40) in den Leukocyten eine Reservemacht im Organismus erblicken, welche überall helfend eintritt, wo der Widerstand der Gewebe nicht ausreicht, um andringender Schädlichkeiten Herr zu werden, oder wo die Leistungsfähigkeit der Organe nicht ausreicht, um außergewöhnlichen Anforderungen gerecht zu werden.

Literatur.

1. Verworn, *Allgemeine Physiologie*. Jena 1895.
2. Recklinghausen, Über die Erzeugung von roten Blutkörperchen. *Schultzes Archiv f. mikrosk. Anatomie*. 1866. S. 137.
3. Arthus, Elemente der physiol. Chemie. 1895. Leipzig.
4. Janowski, *Archiv f. exper. Pathol.* 1895. Bd. 36.
5. Wooldridge, *Du Bois Archiv f. Physiol.* 1881. S. 386.
6. Arnold, *Virchows Archiv*. Bd. 141.
7. Hahn, *Münchn. med. Wochenschr.* 1896. Nr. 8.
8. Dogiel, *Du Bois Archiv f. Physiol.* 1886.
9. Latschenberger, *Berichte der Wiener Akademie*. Bd. C V, Abt. III. 1896.
10. Schuhmacher, *Schultzes Archiv*. 1896. Bd. 48.
11. Spuler, *Archiv f. mikrosk. Anat.* 1892.
12. Korolew, *Centr. f. med. Wiss.* 1897. Nr. 7.
13. Hahn, *Münchn. med. Wochenschr.* 1896. Nr. 8.
14. Schattenfroh, *Münchn. med. Wochenschr.* 1897. Nr. 1.

15. BUCHNER, *Archiv f. Hygiene.* Bd. XVII.
16. FODOR, *Centr. f. med. Wiss.* 1895.
17. WEISS, *Pflügers Archiv.* Bd. 65. 1896. Heft 3 u. 4.
18. DOGIEL, *Du Bois Archiv f. Physiol.* 1893. S. 356.
19. MARMOREC, *Annales Pasteur.* 1896.
20. MENGE u. WALTHARD, *Centr. f. med. Wiss.* 1896.
21. BIAL, *Pflügers Archiv.* Bd. 52. S. 137.
22. *Berl. klin. Wochenschr.* 1894.
23. *Archiv de Physiologie norm. et pathol.* 1895. Nr. 1.
24. SALKOWSKI, *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* Bd. VII. S. 115.
25. LÉPINE, *Compt. rend.* T. 119. S. 123.
26. HARMSEN, *Petersburger med. Wochenschr.* 1894. Nr. 38 u. 39.
27. LILIENFELD, *Du Bois Archiv f. Physiol.* 1891—1892, 1896.
28. RÖMER, *Centr. f. med. Wiss.* 1896.
29. BOTKIN, *Virchows Archiv.* Bd. 141. S. 238.
30. RIBBERT, *Centr. f. allg. Pathol.* 1890. S. 665.
31. SHERRINGTON u. BALLANCE, *Centr. f. allg. Pathol.* 1890. S. 697.
32. BAUMGARTEN, *Centr. f. allg. Pathol.* 1890. S. 764.
33. RECKLINGHAUSEN, *Schultzes Archiv f. Mikrosk.* 1866.
34. ARNOLD, *Virchows Archiv.* Bd. 144. S. 67.
35. PRZEWOSKI, *Centr. f. allg. Pathol.* 1896.
36. BACKER, *Centr. f. med. Wiss.* 1895.
37. WEISS, *Centr. f. med. Wiss.* 1891. S. 456.
38. JANOWSKI, *Archiv f. exper. Pathol.* 1895.
39. HARMSEN, *Petersburger med. Wochenschr.* 1894.
40. LOOSS, *Biolog. Centralblatt.* 1889—1890.

Das Molekulargewicht der löslichen Stärke.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes in Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 28. Februar 1899.)

Bei der Bestimmung der Molekulargröße der Stärke versagten bisher alle Methoden, welche man sonst zu verwenden pflegt. Dies ergibt sich schon aus der Verschiedenheit der für die Stärke aufgestellten Molekularformeln. So war nach älteren Autoren die Zusammensetzung der Stärke $C_6H_{10}O_5$ oder $2(C_6H_{10}O_5)$.

Nach O'Sullivan war sie $3(C_6H_{10}O_5)$, nach Pfeiffer und Tollens $4(C_6H_{10}O_5)$, nach Nägeli $5(C_6H_{10}O_5)$, nach Musculus und Gruber $5(C_{12}H_{20}O_{10})$, nach Brown und Heron $10(C_{12}H_{20}O_{10})$, nach Brown und Morris[1] endlich $200(C_6H_{10}O_5)$ mit einem Molekulargewicht von 32400. Zu letzterer Zahl gelangen die Autoren durch die Annahme, daß Stärke ein Fünffaches des Dextrins sein müsse, da die Zerlegung der Stärke durch Diastase beendet ist, wenn noch ein Fünftel der angewendeten Stärke als Dextrin zurückbleibt. Für die Dextrine hatten Brown und Morris nach Gefrierpunktsbestimmungen die Formel $(C_{12}H_{20}O_{10})\,20$, Molekulargewicht 6480, festgestellt.

Die gewöhnliche Stärke bildet mit Wasser keine echten Lösungen und ist daher den Molekular-Gewichtsbestimmungen unzugänglich, durch verschiedene Mittel läßt sie sich aber in eine lösliche Form überführen. Durch Erhitzen mit Glyzerin, durch Lösen in Kalilauge, endlich durch Behandeln mit Natriumsuperoxyd in der Kälte ist es gelungen, Stärke herzustellen, welche einen hohen Grad von Wasserlöslichkeit besitzt.

In neuester Zeit ist solche lösliche Stärke unter dem Namen Ozonstärke im Handel zu haben. Ein solches Präparat, das ich benutzte, enthielt etwa 20 % Wasser, hinterließ beim Veraschen von einem Gramm Substanz keine wägbaren Aschenmengen, erteilte aber dem Wasser eine saure Reaktion, so daß es durch Fällen und Auswaschen mit Alkohol erst gereinigt werden mußte. Die Löslichkeit war in heißem Wasser fast unbegrenzt, in kaltem lösten sich etwa 10 %, doch ließen sich leicht noch viel höher konzentrierte „übersättigte“ Lösungen herstellen, welche erst während des Gefrierens Stärke abschieden. Nach der Beckmannschen

[1] Siehe auch Tollens, *Handbuch der Kohlehydrate.* II. S. 205

Methode berechnete sich das Molekulargewicht aus der Gefrierpunktserniedrigung in sechs Reihen zu je drei Bestimmungen übereinstimmend zu 9450. Benutzt wurden Lösungen von 2,5, 5 und 10 % Gehalt an löslicher Stärke; die bezüglichen Gefrierpunktserniedrigungen betrugen 0,005, 0,01, 0,02 ° C.

Da die Analysen der löslichen Stärke[1] die Formel 3 $(C_6H_{10}O_5) + H_2O$ ergeben hatten, so käme der zwanzigfache Wert davon dem gefundenen Werte am nächsten. Es berechnet sich für $(C_{18}H_{30}O_{15} + H_2O)20$ ein Molekulargewicht von 1180, gefunden wurde 9450. Der gefundene Wert stimmt viel besser für die Annahme, daß Stärke $= 60(C_6H_{10}O_5) + H_2O$ wäre. Dann berechnete sich das Molekulargewicht zu 9702, welches dem Werte 9450 viel näher läge. Da Stärke durch Wasseraufnahme quantitativ in Traubenzucker übergeführt wird, so ist auch eine Formel von der Zusammensetzung

$$[(C_6H_{12}O_6)n - (n-1)H_2O]$$

am wahrscheinlichsten, während der Wasserreichtum in der SYNIEWSKIschen Formel sich nur erklären ließe, wenn der Stärke ein Molekulargewicht von 504 zukäme. Eine sichere Entscheidung über die wirkliche Größe des Stärkemoleküls wird sich bei der Unsicherheit der Gefrierpunktsbestimmung für so große Moleküle erst bei Auffindung konstanter chemischer Verbindungen der Stärke treffen lassen.

---

[1] SYNIEWSKI, Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. XXX. S. 2415.

Über chemische Bindung zwischen kolloiden und kristalloiden Substanzen.

(*Centralblatt für Physiologie.* 1889. Nr. 8, S. 54.)

Bis vor kurzem war die chemische Analyse und der Nachweis konstanter Verbindungsgewichte der einzige Weg, um das Zusammentreten zweier Körper zu einem neuen chemischen Individuum sicherzustellen. Diese Methode versagte aber in allen Fällen, wo die Reindarstellung der fraglichen Substanzen noch nicht in genügender Weise gelungen war, oder wo die leichte Zersetzlichkeit der neu entstandenen Verbindung die Anwendung der gebräuchlichen Isolierungs- und Reinigungsmittel unmöglich machte.

Fast alle Fragen, deren Beantwortung den Physiologen zunächst interessiert, fallen nun unter die letztere Rubrik, da es sich in den Körperflüssigkeiten und in den Geweben immer um Gleichgewichtszustände handelt, welche durch jeden chemischen Eingriff gestört werden. So läßt sich die Frage nach der Alkaleszenz des Blutplasmas oder nach dem Vorhandensein freier oder gebundener Salzsäure im Magensaft nicht etwa durch Titration beantworten, da jeder Tropfen der zugesetzten Titrierflüssigkeit das anfänglich vorhandene Gleichgewicht zwischen den Kristalloiden und den säure- oder basenbindenden Affinitäten der Eiweißkörper verschiebt, bis ein neuer Gleichgewichtszustand sich einstellt.

Eine große Reihe von Fragen, deren Beantwortung früher unmöglich erschien, ließ sich bereits in Angriff nehmen, als die Fortschritte der physikalischen Chemie es möglich machten, ohne chemische Eingriffe das Molekulargewicht und das elektrische Leitungsvermögen sowohl reiner Substanzen wie ganzer Gemenge von unbekannter Zusammensetzung zu bestimmen. Jede Auffindung einer kolligativen Eigenschaft, d. h. einer solchen, die nur von der Zahl der Moleküle in der Volumeinheit abhängt, hat zu einer neuen Methode der Molekulargewichtsbestimmung geführt, unter denen vor allem die Methode der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung sich als für manche physiologische Zwecke brauchbar erwiesen hat. Aber auch diese neuen Methoden versagten gänzlich, wenn es sich um die Ermittlung der Beziehung zwischen kolloiden und krystalloiden Substanzen handelt, so weit diese in den Kreis der vorliegenden Untersuchung gezogen wurden.

Mit Recht sind die Resultate der Molekulargewichtsbestimmungen reiner Kolloide mit Hilfe der Gefrierpunktsbestimmung, wie sie von Gürber,

von Sabanejeff, von Brown und Morris ausgeführt worden sind, mit großem Mißtrauen aufgenommen worden, da der geringste Aschegehalt der Präparate bei den gefundenen enormen Molekulargewichten (bis zu 40 000) die gesamte Gefrierpunktserniedrigung auch ohne die Anwesenheit kolloider Substanz erklären würde; in den meisten Fällen ist auch nicht einmal eine Proportionalität zwischen der Menge der angewandten Substanz und der gefundenen Gefrierpunktserniedrigung nachzuweisen. Bei einem Molekulargewicht der Stärke, wie es Brown und Morris zu 32 400 bestimmten, würde ein Aschegehalt von 0,004 % (auf Kochsalz bezogen) genügen, um die ganze gefundene Gefrierpunktserniedrigung zu erklären; in der gleichen Weise verlieren auch die Molekulargewichtsbestimmungen der Eiweißkörper ohne den Nachweis, daß nicht einmal $^1/_{1000}$ % Asche vorhanden war, jeden Wert. Ein Molekulargewicht von 10 000 kann als oberste Grenze dessen bezeichnet werden, was sich mit den heutigen Methoden der Molekulargewichtsbestimmung auch nur mit einiger Sicherheit nachweisen läßt.

Wenn nun auch die reinen Kolloide den Gefrierpunkt des Wassers so gut wie gar nicht beeinflussen, hätte man doch eine solche Wirkung erwarten dürfen in Lösungen, mit deren Bestandteilen die Kolloide chemische Verbindungen einzugehen imstande sind.

So glaubte Küster[1] durch Titration von Jodlösungen, denen er wechselnde Mengen von Stärke zusetzte, den Beweis geführt zu haben, daß die blaue Jodstärke keine chemische Verbindung, sondern nur eine Lösung von Jod in gequollener Stärke darstelle. Weil nämlich bei wechselndem Stärkezusatz sich kein konstanter Jodgehalt der benutzten Jodlösungen ergab, wie ihn das Guldberg-Waagesche Gesetz der Massenwirkung innerhalb des Dissoziationsgebietes verlangt hätte, glaubte Küster, das Vorhandensein einer chemischen Verbindung zwischen Jod und Stärke ausschließen zu müssen. Im Gegensatze zu diesen Angaben standen allerdings die Versuche von Mylius[2], welche die Notwendigkeit der Anwesenheit von freier Jodwasserstoffsäure oder von Jodsalzen bei der Bildung der blauen Jodstärke bewiesen haben. Mylius stellte sich reine Jodlösungen dar durch Abwägen von elementarem Jod und Auflösen desselben in verdünnter Schwefelsäure. Ohne Säurezusatz nimmt nämlich das Wasser aus Gläsern Natron auf, welches mit Jod unter Bildung von Jodnatrium und jodsaurem Natrium reagiert. Die alkalifreie Jodlösung färbt nun Stärke nicht blau, sondern gelb und stellt im Verein mit letzterer ein so empfindliches Reagens auf Jodwasserstoff oder Jodalkali dar, daß ein Zusatz von diesen Stoffen in einer Verdünnung von 1:1,000000 genügt, um Blaufärbung der gelben Jodstärke zu bewirken.

[1] *Annal. Chem.* CCLXXXIII, S. 300 u. *Ber. d. Dtsch. chem. Ges.* XXVIII, S. 783.
[2] Mylius, *Ber. d. Dtsch. chem. Ges.* XX, S. 688 u. XXVIII, S. 385.

Dieser Befund spricht ebenso gegen die KÜSTERsche Annahme einer bloßen Lösung von Jod in Stärke wie die Tatsache, daß alle Beobachter bei überschüssigem Jod stets konstante Bindungsverhältnisse gefunden haben. Sowohl MYLIUS[1] wie BONDONNEAU[2], SEYFERT[3] und ROBERTS[4] kamen auf Grund ihrer Analysen zu der Ansicht, daß die Jodstärke eine echte Verbindung mit konstantem Jodgehalt darstelle.

Die Methode der Untersuchung der Gefrierpunktserniedrigung ergab nun ebenfalls Resultate, welche mit den KÜSTERschen Resultaten nicht im Einklang standen.

Unter der Annahme einer bloßen Lösung von Jod in Stärke müßte der Gefrierpunkt einer 5 %igen Stärkelösung bei Zusatz von 1 % Jod um etwa 0,146° erniedrigt werden. Die Änderung übertrifft um das Zwanzigfache die Fehler einer einzelnen Gefrierpunktsbestimmung. Die Versuche ergaben nun keine merkbare Verschiebung des Gefrierpunktes nach Jodzusatz wie man hätte erwarten sollen. So war der Gefrierpunkt einer 5 %igen Lösung von löslicher Stärke — 0,010° in drei Bestimmungen. Nach Zusatz von 0,2 g Jod zu 25 ccm der obigen Lösung wurde der Gefrierpunkt noch nicht um 0,003° herabgesetzt gefunden.

Eine 4 %ige Lösung von löslicher Stärke hatte eine Erniedrigung $\Delta = 0{,}009°$. Nach Zusatz von 0,2 g Jod, Auflösen und Wiedergefrieren war Δ ebenfalls $= 0{,}009°$. In keinem Versuche wurde der Gefrierpunkt einer Stärkelösung durch Jodzusatz merklich herabgesetzt.

Sehr verdünnte Jodjodkaliumlösungen ließen nun umgekehrt keinen Einfluß großer zugeführter Mengen von löslicher Stärke erkennen.

Versuch 1. Eine Jodjodkaliumlösung zeigt eine Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = 0{,}030°$ bei einer Unterkühlung von 0,4°. Nach Zusatz von 4 %iger löslicher Stärke fand sich $\Delta = 0{,}025°$, also nicht wesentlich verändert.

Versuch 2. Eine Jodjodkaliumlösung zeigte $\Delta = 0{,}025°$. Nach Zusatz von 4%iger löslicher Stärke war $\Delta = 0{,}025°$, also ganz unverändert.

Dagegen wurde in starken Jodjodkaliumlösungen der Gefrierpunkt durch Zusatz von großen Mengen löslicher Stärke ziemlich erheblich herabgesetzt.

Versuch 1. Eine Jodjodkaliumlösung mit $\Delta = 2{,}110°$ zeigte nach Zusatz von 4 %iger löslicher Stärke $\Delta = 1{,}695°$, also eine Verschiebung von 0,415°.

Versuch 2. Eine Jodjodkaliumlösung von $\Delta = 0{,}225°$ ergab nach Zusatz von 4 %iger löslicher Stärke $\Delta = 0{,}180°$, also eine Verminderung des Gefrierpunktes um 0,045°.

---

[1] MYLIUS, a. a. O.

[2] *Bull. soc. chim.* (2), XXVIII, S. 952.

[3] *Zeitschr. f. ang. Chem.* 1888, S. 15.

[4] *Amer. Chem. Soc.* (3), XLVII, S. 422.

Um dem Einwande zu begegnen, daß der Zusatz von löslicher Stärke nur einen Rückgang der Dissoziation zur Folge habe, welcher die Verminderung des Gefrierpunktes erklären würde, untersuchte ich die Wirkung des Stärkezusatzes in jodfreier Jodkaliumlösung.

Eine Lösung von Jodkalium mit $\Delta = 0{,}215^{\circ}$ zeigte nach Zusatz von 4 %iger löslicher Stärke $\Delta = 0{,}225^{\circ}$. Statt eines Rückganges der Dissoziation war vielmehr der Gefrierpunkt durch die zugesetzte Stärke um 0,01 ° erniedrigt worden.

Wie man sieht, lassen sich also die Ergebnisse, die mit der Methode der Gefrierpunktsuntersuchung gewonnen wurden, nicht mit den Resultaten der Jodtitration stärkehaltiger Jodlösungen in Übereinstimmung bringen.

Wenn die von KÜSTER und von mir benutzten Methoden nicht zum gleichen Resultate führten, so kann man wohl folgern, daß diese Methoden ungeeignet sind, um die Beziehungen zwischen kolloiden und kristalloiden Substanzen aufzudecken, da konstante Bindungsverhältnisse wohl das sicherste Zeichen einer echten chemischen Verbindung darstellen.

Ebenso wenig wie bei der Jodstärkeverbindung sind nun die Methoden der physikalischen Chemie bis jetzt imstande, eine Veränderung der Zahl der Moleküle bei dem Zusammentritt von Eiweißkörpern mit Säuren oder Basen nachzuweisen. Eine Sodalösung mit einer Gefrierpunktserniedrigung von 0,800 ° im Mittel aus drei Bestimmungen ergab nach Zusatz von 10 % reinstem Kasein eine mittlere Erniedrigung von 0,802 °. Würde das Natrium auch nur zum Teile in das Kaseinmolekül aufgenommen sein, so hätte eine bedeutende Herabsetzung der Gefrierpunktserniedrigung die Folge des Kaseinzusatzes sein müssen. Unzweifelhaft verhält sich das Kasein wie eine Säure, und wir müssen daher auch das Kaseinnatrium als salzartige Verbindung auffassen, wenn auch der Einfluß des Natriums auf die Gefrierpunktserniedrigung des Wassers sich gar nicht ändert durch die Gegenwart von noch so viel Kasein.

Nicht anders verhalten sich die Salzsäureverbindungen der Eiweißkörper, die bei der Pepsinverdauung in salzsäurehaltiger Lösung entstehen und deren Vorhandensein auf chemischem Wege sicher nachgewiesen werden kann.

So hatte eine 2 %ige Albuminlösung mit 0,2 % Salzsäure und etwas Pepsin versetzt eine Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = 0{,}210^{\circ}$. Nach zweistündiger Verdauung im Thermostaten bei 39° ergab sich die Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = 0{,}212^{\circ}$. Diese hatte sich also so gut wie gar nicht geändert trotz der Bildung der Chlorhydrate der Albumosen und Peptone, deren Anwesenheit durch die Biuretreaktion nachgewiesen werden konnte.

Nicht einmal der Zerfall der Albuminmoleküle in Albumosen und Peptone hatte unter den obigen Versuchsbedingungen die Gefrierpunktserniedrigung merklich heraufgesetzt. Erst nach 24 stündiger Verdauung von Fibrin mit

Pepsin und Salzsäure war in einem Falle die Gefrierpunktserniedrigung von 0,536° auf 0,605° gestiegen.

Da aber bei der Verdauung zwei einander entgegenwirkende Faktoren in Betracht kommen, nämlich der Zerfall der Eiweißmoleküle in kleinere, welcher den Gefrierpunkt herabsetzt, und die eventuelle Bindung der Salzsäure, welche den Gefrierpunkt heraufsetzen müßte, so wurde bei den obigen Verdauungsflüssigkeiten noch das Verhalten des elektrischen Leitungsvermögens geprüft, da dieses von den entstehenden Albumosen und Peptonen gar nicht beeinflußt wird, die Bindung der Salzsäure sich also um so sicherer durch eine bedeutende Abnahme des Leitungsvermögens hätte nachweisen lassen sollen.

Auch in diesen Versuchen zeigte sich aber das Leitungsvermögen vor und nach der Verdauung so gut wie gar nicht geändert.

So betrug bei den benutzten Dimensionen des Widerstandsgefäßes der Widerstand einer 2%igen Eieralbuminlösung vor der Verdauung 15,900 Ω, nachher 15,980, die Bindung der Salzsäure, die inzwischen erfolgt war, hatte also das Leitungsvermögen nicht wesentlich verschlechtert. Der elektrische Widerstand einer etwa 1%igen Sodalösung stieg bei Zusatz von 10% Kasein von 11,4 Ω auf 29,4 Ω. Diese Steigerung ist nicht größer als die durch das Hinzufügen von neutralen Eiweißkörpern bewirkte und erklärt sich durch die größeren Widerstände, welche in der zäh gewordenen Flüssigkeit den Bewegungen der Jonen sich entgegenstellen. Bei einem wirklichen Eintritte der Natriummoleküle in das Kaseinmolekül hätte die Leitfähigkeit viel bedeutender sinken müssen.

Aus den obigen Versuchen kann man wohl schließen, daß sowohl die Methode der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung wie die des elektrischen Leitungsvermögens sich ungeeignet erweisen, um uns über die physiologisch so wichtigen Beziehungen zwischen den Kolloiden und Krystalloiden Aufschluß zu geben. Nur für die Fragen, bei denen das Verhalten der Kristalloide allein geprüft werden soll, werden wir uns der neuen physikalisch-chemischen Methoden mit Vorteil bedienen können.

Über Selbstinjektion der Lungen.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 3. August 1899.)

Die Bestimmung des Lungenvolumens bietet bei den Tieren, welche nur durch Lungen atmen, keine unüberwindlichen Schwierigkeiten. Es stehen uns hier zwei Methoden zur Verfügung, indem man entweder nach Abbindung der Trachea beim toten Tiere die Lungen herausnehmen, unter Wasser zerkleinern und die in ihr enthalten gewesene Luftmenge auffangen und messen kann, oder indem man beim lebenden Tiere nach Anlegung einer Tracheakanüle, die mit einem Manometerrohr verbunden ist und zugleich mit einem Raum von bekanntem, aber veränderlichem Volumen, aus der Druckverminderung bei der Volumenänderung das Gesamtvolumen berechnen kann.

Beide Methoden versagen aber bei den Vögeln, wo es darauf ankommt, nicht nur das in den Lungen enthaltene Luftquantum zu messen, sondern auch das in den Nebenlufträumen aufgespeicherte viel größere Quantum zu berechnen, welches sich bei der eigentümlichen Art der Vogelatmung an jedem Atemzuge intensiv beteiligt und dessen Volumen daher genau bekannt sein muß. Bekanntlich schieben sich diese Nebenlufträume zwischen die Baucheingeweide, füllen den Raum zwischen den verschiedensten Muskeln aus und erstrecken sich bis in die Knochen, deren Hohlräume sie ausfüllen. Bei manchen Vögeln erreicht die Pneumatizität des Skelettes und der Weichteile sogar solche Grade[1], daß die Luftsäcke innerhalb und außerhalb der Knochen bis zu den äußersten Phalangen der Flügel, des Fußes, bis ans hintere und vordere Ende der Wirbelsäule, unter die und zwischen die Federwurzeln vordringen. Bei den Vögeln ist es weder möglich, die Lufträume gefüllt zu exstirpieren, noch aus den Druckschwankungen, wie oben angegeben, ihr Volumen zu berechnen.

Auch bei den Vögeln gelingt es aber, das gesamte Luftquantum zu bestimmen durch die totale Injektion aller mit Luft erfüllten Räume und Wägung der zu der Injektion verbrauchten Injektionsmasse von bekanntem spezifischen Gewicht. Läßt man nämlich Tiere reinen Sauerstoff atmen,

[1] Wiedersheim, Grundriß der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere. 3. Aufl. S. 452.

bis aller Stickstoff aus den Lungen und deren Nebenräumen entfernt ist, und verbindet man dann die Trachea mit einem Rohr, welches in flüssige Gelatine taucht, so absorbieren, wie bereits bekannt ist, die Gewebe bei Sauerstoffabschluß nicht nur quantitativ allen verfügbaren Sauerstoff, sondern sie nehmen auch alle ausgeatmete Kohlensäure wieder auf, so daß die Gelatine ohne irgend einen Injektionsdruck alle Räume ausfüllen muß, die vorher mit Sauerstoff und Kohlensäure gefüllt waren. Entsprechend dem regen Stoffwechsel und der hohen Temperatur der Vögel ist nach wenigen Minuten der gesamte Vogelkörper mit der Injektionsmasse angefüllt, die zur besseren Sichtbarmachung bei der Sektion zweckmäßig mit einem unlöslichen Farbstoff (chinesische Tusche oder Berlinerblau) versetzt wird.

Bei Schlangen dauert die Injektion der voluminösen Lunge wegen des trägeren Stoffwechsels schon längere Zeit, und bei Amphibien kann nach Unterbrechung der Luftzufuhr die Hautatmung sogar auf Stunden die Lungenatmung ersetzen, gibt es doch unter den Amphibien Arten, wie Spelerpes, welche weder Lungen noch Kiemen besitzen, also ganz auf die Hautatmung angewiesen sind. Bei den Säugetieren ist, wie bei den Vögeln, nach wenigen Minuten die Lunge quantitativ injiziert.

Die Messung der verbrauchten Gelatinemengen und damit die Berechnung des ursprünglich vorhandenen Luftvolumens geschieht am besten durch Wägung der Tiere vor und nach der Anfüllung mit Gelatine; man kann aber ebensogut die Gelatine durch ein Heberohr aus einem graduierten Zylinder absaugen lassen und die verbrauchten Kubikzentimeter direkt ablesen, nur muß man noch eine Korrektur für das hineingesteckte Glasrohr anbringen. Wenn auch die geschilderte Gelatineinjektion ohne allen Druck in das Tier hinein erfolgt, so kann es bei den heftigen Inspirationsbewegungen des Tieres während der Erstickung doch passieren, daß die Lungen in Inspirationsstellung sich füllen, so daß man nicht das gewünschte Lungenvolumen bei Ruhelage des Thorax, sondern in Inspirationsstellung mißt. Um diesen Übelstand zu vermeiden, braucht man nur die Medulla oblongata oder das Rückenmark der Tiere nach Absperrung des Sauerstoffes zu zerstören und erhält dann das gewünschte Lungenvolumen unter Ausschluß aller Muskelbewegungen.

Zur mikroskopischen Untersuchung der Lungen vermischt man am besten eine 10 %ige gefärbte Gelatine mit dem gleichen Volumen einer 4 %igen Formalinlösung und erreicht durch Verwendung dieser Injektionsmasse, daß das Lungengewebe nicht nur injiziert, sondern auch lebensfrisch abgetötet, fixiert und gehärtet wird. Die Verbindung der Gelatine mit dem Formalin zu einem unlöslichen Körper erfolgt bei Körpertemperatur so langsam, daß die Selbstinjektion der Lungen durch sie nicht gehindert wird. Von besonderem Vorteil für die mikroskopische Untersuchung ist es, daß bei dieser Art der Injektion keine Verschiebung in der natürlichen Lagerung der Lungenelemente stattfinden kann. Bei den Vögeln,

bei welchen fast alle Organe an Luftsäcke angrenzen, kommt es bei Verwendung von Formalingelatine allein durch Selbstinjektion zu einer Fixierung des ganzen Körpers, welche durch Einlegen in Formalinlösung leicht vollständig gemacht werden kann. Für die Anfertigung ganz feiner Lungenschnitte ist die Formalingelatine wegen ihrer großen Härte nicht zu verwenden, hier dürfte sich die MÜLLERsche Flüssigkeit als Fixationsmittel bedeutend geeigneter erweisen. Sehr hübsche Demonstrationspräparate der auf obige Weise injizierten Tiere erhält man durch nachträgliche Fixation in KAYSERLINGscher Lösung, welche die Blutfarbe wieder hervorruft; nur muß man nicht vergessen, die Gallenblase der Tiere vor dem Einlegen zu exstirpieren.

Über die Einführung fremden Serums in den Blutkreislauf.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL und Dr. M. LEWANDOWSKY in Berlin.

Gibt es Eiweißkörper, welche mit Umgehung des Magendarmkanals, d. h. mehr oder weniger direkt in die Blutbahn — in die Venen, in die serösen Höhlen, in das subkutane Gewebe — eingeführt, nicht wieder ausgeschieden, sondern im Körper verwertet und verbrannt werden? An der Beantwortung dieser Frage haben Theorie und Praxis ein gleiches Interesse. Die Lösung der Aufgabe der künstlichen Eiweißernährung beim Menschen ist offenbar in erster Linie von der Prüfung der in Frage kommenden Substanzen am Tier abhängig, und deshalb sei es gestattet, kurz an dieser Stelle über Tierversuche solcher Art zu berichten.

Aus der Literatur erwähnen wir hier nur, daß Übereinstimmung darüber zu herrschen scheint, daß tierische genuine Eiweißkörper, wie Eieralbumin und Kasein, auch in kleinsten Mengen in die Blutbahn gebracht, wieder ausgeschieden werden. Denaturierte Eiweißkörper — Alkalialbuminat, Syntonin — werden dagegen nach NEUMEISTER[1] selbst in großen Mengen direkt assimiliert. Nach C. LILIENFELD[2] macht jedoch Syntonin Vergiftung und Nierenreizung. Nach demselben Autor soll dagegen das Konglutin, das (pflanzliche) Eiweiß der Lupinen in alkalischer Lösung vom Tier gut vertragen und assimiliert werden. Für den Menschen jedoch gilt wohl für alle diese Präparate die Bemerkung LEUBES[3]: „Leider steht ihrer praktischen Verwertung entgegen, daß ihre Darstellung und Sterilisierung, auf die bei der subkutanen Injektion alles ankommt, bis jetzt zu große Schwierigkeiten macht, und die Haut durch sie gereizt wird.“ Die Möglichkeit der Sterilisierung ist nun für das von BLUM[4] dargestellte Protogen, die durch Einwirkung von Formaldehyd auf Serum- oder Ovalbumin gewonnene, auch in Siedehitze löslich bleibende Eiweißverbindung gegeben. Das Präparat scheint jedoch noch recht mangelhaft zu sein, denn LEUBE hat (subkutane Injektion beim Hund) „eine schwere Störung des Allgemeinbefindens und Abszeßbildung in der Haut“ gesehen, LILIENFELD (bei intravenöser Injektion) den Tod unter schweren Vergiftungssymptomen beobachtet und in der Lösung freies Formaldehyd nachgewiesen.

---

[1] *Verhandl. d. Würzb. med.-physik. Gesellsch.* 1889.

[2] *Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie.* Bd. II. Heft 3. 1899.

[3] VON LEYDENS *Handbuch für Ernährungstherapie.* I, S. 515.

[4] *Berl. klin. Wochenschr.* 1896. Nr. 27.

Schon aus der kurzen, keineswegs vollständigen Anführung dieser Tierversuche ist es klar, daß ein Präparat, welches für die künstliche Ernährung des Menschen in Betracht gezogen werden soll, drei Eigenschaften haben muß: erstens Assimilierbarkeit, zweitens Ungiftigkeit, drittens Keimfreiheit.

Im folgenden werden wir nachweisen, daß sich eine natürliche Eiweißlösung, das tierische Blutserum, so behandeln läßt, daß es die genannten drei Bedingungen erfüllt.

Daß das Blutserum die dritte von uns geforderte Eigenschaft, die Keimfreiheit, besitzt, ist ja klar. Wenigstens ist es nicht allzu schwer möglich, die Entnahme des Blutes aus dem lebenden Tier und seine Aufbewahrung unter aseptischen Maßregeln zu vollziehen. Der Grund, warum das Bluserum nicht schon längst auch zu therapeutischen Zwecken benutzt worden ist, ist erstens seine Giftigkeit, zweitens der Zweifel in Betreff seiner Assimilierbarkeit, und es lag uns daher die Aufgabe ob erstens die Giftigkeit zu beseitigen, zweitens die Assimilierbarkeit zu prüfen.

Was den ersten Punkt betrifft, so ist die Tatsache seit langem bekannt, und praktische Erfahrungen darüber am Menschen sind in der Zeit der Tierblut-Transfusionen — welche schließlich auch nichts anderes sind, als der Versuch einer künstlichen (intravenösen) Ernährung — gewonnen worden, daß die Injektion von Blut oder Serum einer Spezies in die Blutbahn eines Tieres anderer Spezies eine ausgeprägte Vergiftung hervorrufen kann, die schließlich den Tod unter Krämpfen und schweren Störungen der Atmung herbeiführt. Diese Giftigkeit ist keineswegs zu unterschätzen, denn nach Rummo und Bordoni[1] sind z. B. 8 ccm Rinderserum, 12 ccm Hammelserum eine Dosis, welche 1 Kilogramm-Kaninchen in 5 Minuten tötet; verhältnismäßig ungiftig scheint das Pferdeserum zu sein. Wenn nun auch die angegebenen Zahlen für die intravenöse Injektion gelten und nach Rummo und Bordoni schon für die intraperitoneale Einbringung vervierfacht werden müssen, so würde doch diese Giftigkeit die Anwendung der natürlichen Tiersera beim Menschen unter allen Umständen verbieten. Dagegen dürfte in großen Kliniken der Versuch nicht aussichtslos sein, das für den Menschen ungiftige frische Serum von menschlichem Aderlaßblut, falls dasselbe nicht von fieberhaften, infektiösen Krankheiten stammt, für die künstliche Ernährung nutzbar zu machen. Es könnte hier nur in Betracht kommen die kürzlich aus dem Göttinger physiologischen Institut von O. Weiss[2] aufgestellte Behauptnng, daß das Eiweiß des Serums eines männlichen Tieres von einem Weibchen der gleichen Spezies zum größten Teil wieder ausgeschieden wurde und umgekehrt. Diesen neuen Unterschied zwischen den Geschlechtern müssen wir jedoch auf Grund einer Reihe von eigenen Versuchen vollständig bestreiten. Ja man

[1] *Arch. ital. de biologie* XII, p. XLVI.
[2] Pflügers *Archiv* LXV, S. 215.

kann das Blut des männlichen und weiblichen Tieres vollständig mischen, indem man je die eine Karotis mit der Jugularis des anderen Tieres verbindet, ohne daß mehr als quantitativ unbestimmbare Spuren von Eiweiß im Harn der beiden Tiere wieder ausgeschieden werden, Spuren, wie man sie auch nach Injektion des Serums oder Blutes desselben Geschlechts beobachtet.

Bei unseren Versuchen zur Beseitigung der Toxizität fremden Serums gingen wir nun von einer anderen Eigenschaft derselben aus, nämlich seiner von BUCHNER[1] entdeckten globuliciden Fähigkeit, der Fähigkeit, im Reagenzglas[2] bei Körpertemperatur die Blutkörperchen fremden Serums zu zerstören, so daß deren Farbstoff in das Serum übergeht und dasselbe lackfarben macht. BUCHNER stellte fest, daß diese globulicide Eigenschaft des Serums durch halbstündiges Erhitzen auf 53 bis 55° vollständig und unwiederbringlich vernichtet, das Serum „inaktiviert" wird. Wir untersuchten nun die Toxizität so erhitzten Serums und fanden in der Tat, daß die Toxizität fremden Serums durch Erhitzen auf mittlere Temperaturen (von 55 bis 60°) vollständig aufgehoben wird. Wir haben wiederholt Tieren (Kaninchen) intravenös wie intraperitoneal und subkutan Mengen solch „inaktivierten" Serums eingespritzt, welche der Blutmenge des betreffenden Tieres gleichkamen oder sie übertrafen, ohne irgendwelche Vergiftungserscheinungen zu sehen, während die Kontrolltiere schon nach wenigen Kubikzentimetern des unbehandelten „aktiven" Serums zugrunde gingen. Sollte jemand den Versuch machen wollen, in geeigneten Fällen beim Menschen Seruminjektionen in irgendeiner Form anzuwenden, so würden wir vorschlagen, das betreffende Serum durch 2 Stunden auf einer Temperatur zwischen 58 und 60° C zu halten[3]; dabei pflegt das Serum eine eigentümliche Opaleszenz anzunehmen. Der Nachweis der Aufhebung der globuliciden Fähigkeit des Serums im BUCHNERschen Reagenzglasversuch scheint nicht ganz beweisend für die Aufhebung der Toxizität. In zwei Versuchen gingen uns Tiere nach intravenöser Injektion von nach BUCHNER inaktiviertem (Kalbs-) Serum zugrunde, allerdings nach, die letale Dosis des unbehandelten Serums um das sechsfache übertreffenden Mengen, in einem Falle nach der Injektion von 65 ccm, während die letale Dosis

[1] *Physiolog. Centralblatt* VI.

[2] Im Tierkörper kommt diese Eigenschaft bei Seruminjektionen nicht zur Geltung, weil die globuliciden Eigenschaften des fremden Serums bis zu einem gewissen Grade durch das Serum des betreffenden anderen Tieres neutralisiert werden können, und diesen Grad zu überschreiten eben die Toxizität des fremden Serums nicht gestattet. Dagegen kann es also im höchsten Grade wahrscheinlich betrachtet werden, daß der Zerfall der roten Blutkörperchen, welchen man nach Tierblut-Transfusionen beim Menschen beobachtet hat, auf den globuliciden Eigenschaften des Serums des blutempfangenden Tieres den fremden Blutkörperchen gegenüber beruht.

[3] Durch diese Art Pasteurisierung würde auch die Garantie der Asepsis noch erhöht werden.

für das mit aktivem Serum behandelte Kontrolltier 10 ccm betrug und die Injektion von 70 ccm desgleichen, aber zwei Stunden auf 62° erhitzten Serums bei einem dritten Tier gar keine Erscheinungen machte.

Was nun ferner die Assimilierbarkeit der Serumeiweißstoffe betrifft, so weichen die Erfahrungen der Autoren hier erheblich voneinander ab. FORSTER[1] und OTT[2] haben Hunden sehr erhebliche Mengen des — wie oben bemerkt — wenig giftigen Pferdeserums injiziert, ohne Eiweißausscheidung im Harn zu bekommen. Dagegen behauptet neuerdings wieder O. WEISS die Ausscheidung des in dem fremden Serum enthaltenen Eiweißes. Auch diese Angabe von WEISS müssen wir vollständig bestreiten. Nach den von WEISS angewandten kleinen Mengen (wenige Kubikzentimeter) haben wir nie quantitativ bestimmbare Eiweißmengen im Harn wiedergefunden, und auch nach Injektion von — wie oben berichtet — enormen Mengen des nach unserer Methode atoxisch gemachten Serums wurde höchstens der hundertste Teil des injizierten Serumalbumins im Harn wieder ausgeschieden, die übrigen 99% waren also glatt assimiliert und verbrannt worden.

Aus diesen Versuchen, deren ausführliche Publikation an anderer Stelle erfolgen wird, ist zu schließen, daß erhitztes tierisches Serum bezw. seine Eiweißstoffe, die für die Verwendbarkeit am Menschen geforderten drei Eigenschaften: Assimilierbarkeit, Ungiftigkeit, Keimfreiheit vereinigt, und da es ja auch nicht schwer zu bekommen ist, so möchten wir meinen, daß es des Versuches wert sei, in jenen außerordentlich seltenen Fällen, in denen eine subkutane Eiweißeinführung (denn die intravenöse und die intraperitoneale Methode kommen beim Menschen wohl nicht in Betracht) indiziert erscheint, diese in Anwendung zu bringen.

Herrn Professor J. MUNK sprechen wir für seine liebenswürdige Unterstützung und sein dauerndes Interesse an dieser Arbeit unseren ergebenen Dank aus!

[1] *Zeitschr. f. Biologie*, XI.
[2] VIRCHOWS *Archiv*, Bd. 93, S. 114.

Über das Verhalten des tierischen Organismus gegen fremdes Blutserum.

Von

Dr. HANS FRIEDENTHAL und Dr. M. LEWANDOWSKY in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

Zahlreiche, nicht nur am Tier, sondern auch am Menschen angestellte Versuche haben die Tatsache sichergestellt, daß der tierische Organismus auf die intravenöse Einverleibung von fremden Blut, d. h. von Blut einer anderen Spezies, mit einer Reaktion antwortet, welche zur baldigen Zerstörung der eingeführten Blutkörperchen führt, wenn nicht der Tod direkt durch Embolie, Herzlähmung oder Atemstörungen bedingt wird.

Zweifelhaft dagegen ist noch immer das Schicksal fremden Blutserums, das, frei von allen körperlichen Bestandteilen, in erheblicher Menge in die Gefäßbahn eingeführt wird. In bezug auf diese Frage haben die Experimente verschiedener Forscher zu ganz entgegengesetzten Resultaten geführt. Während CL. BERNARD (1), MAIRET und BOSE (12), RUMMO und BORDONI (18) u. a. schon bei Einverleibung ganz geringer Serummengen charakteristische Vergiftungserscheinungen beobachteten, haben CREITE (4) und FAVORET (8) nur bei einigen Serumarten Albuminurie und Hämoglobinurie als Folgen der Injektion erhalten. STOKVIS (19), PONFICK (17), NEUMEISTER (14), FORSTER (10), OTT (15) haben geradezu erstaunlich große Mengen fremder Sera intravenös injiziert, ohne die geringsten schädlichen Folgen konstatieren zu können. Das eingeführte Serum wurde vielmehr vom Körper leicht verwendet, und die eingeführten Eiweißkörper als Harnstoff binnen zwei Tagen (in den Versuchen von FORSTER) wieder ausgeschieden.

Vor kurzem beschrieb nun wieder O. WEISS (22a, b) in seiner Arbeit „Über die Wirkung von Blutseruminjektionen ins Blut" die Giftwirkungen, welche er bei der Injektion recht unbedeutender Serummengen in die Blutbahn erhalten hatte. Seine Untersuchungen hatten als Resultat ergeben, daß nicht nur das Serum einer fremden Spezies, sondern sogar das Serum derselben Art gleichsam als Fremdkörper größtenteils durch die Nieren ausgeschieden wird, wenn das Serum von einem andersgeschlechtlichen Individuum entnommen worden war. So sollte das Serum vom Kater bei der Katze, das der Katze beim Kater langdauernde Albuminurie verursachen, während Injektionen von Serum einer anderen Spezies

in den Dosen von 5 bis 40 ccm beim Kaninchen den Tod zur Folge hatten. Ganz unschädlich sollte schließlich Injektion von Serum derselben Art sein, wenn nur das Blut einem Tier von gleichem Geschlecht entnommen würde. Vergleicht man mit diesen Angaben die Befunde von OTT (15), welcher bei Hunden zwei Drittel der gesammten Blutmenge durch Pferdeserum ersetzte, ohne die geringste Störung im Allgemeinbefinden zu beobachten und innerhalb zweier Tage die eingespritzte Eiweißmenge quantitativ als Harnstoff wiederfand, so läßt sich eine solche Differenz der Resultate wohl nur unter der Annahme erklären, daß bisher noch unbekannte Faktoren dem Verhalten des Organismus gegen körperfremdes Blutserum zugrunde liegen.

Zunächst galt es festzustellen, welche Serumarten denn als körperfremd anzusehen sind, ob wirklich, wie aus den WEISSschen Resultaten gefolgert werden muß, der Geschlechtsunterschied so tiefgreifende Unterschiede in der Blutzusammensetzung bedingt, daß das andersgeschlechtliche Serum[1] von den Nieren als Fremdkörper wieder ausgeschieden wird.

Um zu erkennen, ob ein Serum zerstörend auf das Blut eines Versuchstieres wirken könne, bedienten wir uns der von BUCHNER (2) ausgearbeiteten Methode der Untersuchung der globuliciden Aktion im Reagenzglase, 10 ccm Serum werden mit drei Tropfen defibrinierten Blutes 15 Minuten lang einer Temperatur von 38° ausgesetzt. Wirkt das Serum globulicid, so hat es in dieser Zeit die hineingebrachten Blutkörperchen aufgelöst, so daß aller Blutfarbstoff ausgetreten ist. Bei keinem der angestellten Versuche wirkte das Serum eines andersgeschlechtlichen Tieres globulicid.

Versuch 41. 10 ccm frisches Katzenserum werden mit drei Tropfen Katerblut 75 Minuten lang einer Temperatur von 38° ausgesetzt. Nach Abzentrifugieren der suspendierten Blutkörperchen war das Serum hellgelb geblieben, also kein Blutfarbstoff gelöst. Ein Kontrollversuch mit Kaninchenblut ergab Lösung des Blutes in zehn Minuten, also war das benutzte Katzenserum wirksam (aktiv).

Versuch 42. 10 ccm frisches Katzenserum mit drei Tropfen Katerblut werden 50 Minuten bei 38° gehalten. Kein Austritt von Blutfarbstoff in dieser Zeit. Ein Kontrollversuch mit Kaninchenblut ergab die Aktivität des benutzten Katzenserums. Versuche mit Serum von männlichen und weiblichen Kaninchen ergaben stets die gleichen negativen Resultate. Das Serum der Tiere anderen Geschlechts konservierte die Blutkörperchen genau so gut wie das eigene Serum.

In Übereinstimmung mit diesen Reagenzglasversuchen konnten wir keine nennenswerte Eiweißausscheidung im Harn bei intravenöser Einverleibung andersgeschlechtlichen Serums erhalten. Wir benutzen als Eiweißproben Zusatz von Essigsäure und Ferrozyankalium und die Überschichtung über

[1] Sit venia verbo.

konzentrierte Salpetersäure nach Zusatz von Kochsalzlösung. In manchen Fällen zeigte der zu untersuchende Kaninchenharn eine Trübung, die sich selbst durch mehrfaches Filtriren nicht beseitigen ließ. Auf Anraten von Professor J. Munk halfen wir uns in diesen Fällen durch Erzeugen eines voluminösen Niederschlages durch Zusatz von Natriumkarbonat und Magnesiumsulfat. In diesem Falle halten die Alkalien die Eiweißkörper in Lösung, während die trübenden Substanzen durch den Niederschlag niedergerissen werden, so daß stets ein klares Filtrat resultiert. Nie trafen wir auf die merkwürdigen Eiweißkörper, welche O. Weiss (22) in den von ihm untersuchten Harnen fand und die erst nach stundenlangem Stehen zur Ausfallung zu bringen waren.

Versuch 51. Kaninchenweibchen von 1500 g Gewicht erhält 12 ccm aktives Kaninchenbockserum in die Ohrvene mittels Pravazspritze. Der Harn enthält 48 Stunden lang nicht einmal Spuren von Eiweiß nach beiden Proben.

Versuch 50. Kaninchenbock von 1300 g erhält 5 ccm aktives Kaninchenserum vom Weibchen in die rechte Vena jugularis. Der Harn zeigt 48 Stunden lang keine Spuren von Eiweiß.

In beiden Fällen war die Aktivität des benutzten Serums an Katzenblut geprüft worden. Bei einigen Versuchen erhielten wir Eiweiß in eben nachweisbaren Spuren, aber nie in quantitativ bestimmbaren Mengen bei Einspritzung von andersgeschlechtlichem Serum, aber das gleiche Resultat wurde erhalten bei Serum eines Tieres von gleichem Geschlecht, so dass auch hiernach kein Einfluß der Geschlechtsdifferenz konstatiert werden konnte.

Versuch 48. Kaninchenweibchen von 1300 g erhielt 15 ccm aktives Kaninchenbockserum in die rechte Vena jugularis. Nach 24 Stunden war der Harn eiweißfrei. Nach 48 Stunden zeigten sich eben nachweisbare Spuren. Nach 72 Stunden war der Harn wieder eiweißfrei.

Versuch 52. Kaninchenweibchen, 1500 g schwer, erhält 5 ccm Serum eines weiblichen Kaninchens in die rechte Ohrvene. Nach 24 Stunden Harn eiweißfrei. Nach 50 Stunden enthält der Harn Spuren von Eiweiß.

Versuch 49. Kleine weibliche Katze erhält 13 ccm aktives Katerserum in die rechte Vena jugularis. Der Harn enthält nach 24 Stunden kein Eiweiß. Nach 48 Stunden Spuren von Eiweiß. Nach 72 Stunden Harn wieder eiweißfrei.

In keinem Falle hatte sich das Serum eines andersgeschlechtlichen Tieres als körperfremd erwiesen. Um aber ganz sicher die Identität des Blutes von Tieren derselben Spezies auch bei Geschlechtsdifferenz nachzuweisen und um dem Einwand zu begegnen, daß das Plasma im kreisenden Blute sich vielleicht anders verhalten könne, wie das nach der Gerinnung abgepreßte Serum, kreuzten wir nach einem zuerst von E. H. Hering angegebenen Verfahren die Blutgefäße zweier Tiere von verschiedenem

Geschlecht in der Weise, daß das Blut aus der Karotis des einen Tieres direkt in die Vena jugularis des anderen strömte und umgekehrt. An dem Pulsieren der die Kanülen verbindenden Gummischläuche konnte das Überströmen kontrolliert und etwaige Gerinnung, die aber wegen der Schnelligkeit der Blutströmung in keinem Versuche eintrat, sofort bemerkt werden. In keinem Versuche trat eine quantitativ bestimmbare Eiweißausscheidung im Harne nach dieser gründlichen Blutvermischung ein.

Versuch 37. Männliches Kaninchen, 1500 g schwer. Weibliches Kaninchen, 1650 g schwer. Das zentrale Ende der rechten Karotis verbunden mit dem zentralen Ende der rechten Jugularis des anderen Tieres. Durchströmungsdauer drei Minuten. Der Harn des Männchens zeigte sich eiweißfrei 72 Stunden lang. Der Harn des weiblichen Kaninchens nach 24 Stunden eiweißfrei. Nach 48 und 72 Stunden zeigten sich eben nachweisbare Spuren von Eiweiß. Nach 96 Stunden war der Harn eiweißfrei.

Versuch 38. Kaninchenbock, 1300 g, Kaninchenweibchen, 1320 g. Kreuzung der Gefäße in oben angegebener Weise. Durchblutungsdauer vier Minuten. Das Weibchen zeigte innerhalb 72 Stunden keine Spur von Eiweiß im Harn. Der des Männchens zeigte nach 24 Stunden mit Essigsäure und Ferrziyankalium eine Trübung, während die Salpetersäureprobe mit Kochsalzzusatz negativ ausfällt. Da auf Essigsäurezusatz keine Trübung entstand, muß es sich um einen besonderen Eiweißkörper handeln. Nach 48 und 72 Stunden zeigte sich der Harn nach beiden Proben eiweißfrei.

Die Versuche hatten das Resultat ergeben, daß eben nachweisbare Spuren von Eiweiß für kurze Zeit bei Blutvermischung von Tieren differenten Geschlechtes auftreten können, und zwar zeigte bei dem einen Versuch das Männchen, bei dem anderen Versuch das Weibchen Spuren von Eiweiß im Harn. Weitere Versuche belehrten uns aber, daß eine so geringfügige Eiweißausscheidung auch beobachtet wird, wenn die Blutvermischung an Tieren desselben Geschlechts durchgeführt wird.

Versuch 40. Zwei Kaninchenweibchen von je 1500 g Gewicht werden auf obige Weise verbunden. Der Urin des einen Tieres zeigt sich dauernd eiweißfrei, der des anderen zeigt nach 24 Stunden Spuren von Eiweiß. Nach 48 Stunden ist der Harn wieder eiweißfrei.

Da also Blutserum derselben Species weder im Reagenzglas bei 38° die Blutkörperchen eines andersgeschlechtlichen Tieres auflöst, noch bei intravenöser Injektion irgendwelche Vergiftungserscheinungen hervorruft, noch in quantitativ bestimmbaren Mengen in den Harn übergeht, scheint es sicher, daß Blutserum derselben Spezies im fremden Organismus dieselbe Verwertung findet wie dessen eigenen entsprechenden Blutbestandteile.

Ganz anders verhält sich Blutserum einer fremden Spezies. Hier kann man nach der BUCHNERschen Methode im Reagenzglas in allen Fällen die Auflösung der fremden Blutkörperchen bei 38° beobachten; selbst

das sehr wenig toxische Pferdeserum löst bei den angegebenen Mengenverhältnissen die fremden Blutkörperchen auf. Entsprechend diesem Verhalten haben auch alle Versuche die Giftigkeit frischen Serums einer anderen Art bei intravenöser Injektion ergeben. Das Pferdeserum ist nur sehr wenig giftig und wird entsprechend den Angaben anderer Autoren (Weiss) in recht großen Dosen vertragen. Erst 70 ccm frischen, aktiven Pferdeserums töteten ein Kaninchen von 1300 g Gewicht. Das frische Pferdeserum wurde aus einer Bürette ganz langsam in die Vena jugularis der Versuchskaninchen geleitet, ohne daß sich gewöhnlich Vergiftungserscheinungen bemerken ließen. In einem Fall trat für wenige Minuten periodische Atmung ein. Der Harn enthielt in den nächsten Tagen nie quantitativ bestimmbare Mengen von Eiweiß.

Versuch 10. Kaninchen von 1150 g Gewicht erhält innerhalb 15 Minuten 22 ccm aktives Pferdeserum in die rechte Vena jugularis. Nach 24 und 48 Stunden Harn eiweißfrei.

Versuch 15. Junge Katze, 800 g schwer, erhält 30 ccm aktives Pferdeserum in die rechte Vena jugularis. Keine Wirkung der Injektion. Harn nach sechs Stunden eiweißfrei. Nach 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden erhält er Spuren von Eiweiß.

Versuch 14. Kaninchen, 1000 g schwer, erhält 45 ccm aktives Pferdeserum in die rechte Vena jugularis. Keine Wirkung der Injektion. Der Harn zeigt 48 Stunden lang Spuren von Eiweiß. Nach 72 Stunden ist er einwandsfrei.

Versuch 8. Kaninchen, 2150 g schwer, erhält 50 ccm aktives Pferdeserum in die rechte Vena jugularis. Keine sichtbare Injektionswirkung. Harn nach 24 und 48 Stunden eiweißfrei.

Versuch 9. Kaninchen von 1300 g erhält 70 ccm aktives Pferdeserum in die rechte Vena jugularis. Nach fünf Minuten erfolgen Krämpfe. Tod unter Atemstillstand Das Herz schlägt weiter.

Diese Versuche beweisen, daß Pferdeserum in sehr großen Mengen in die Blutbahn eingeführt werden kann, ohne daß die eingeführten Eiweißkörper im Harn wieder erscheinen. Allerdings lehrt der letzte Versuch, daß auch dem Pferdeserum eine gewisse Giftigkeit zukommt, denn in Kontrollversuchen konnten gleiche und größere Mengen indifferenter Flüssigkeit ohne jeden Nachteil in die Blutbahn der Kaninchen eingeführt werden.

Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, Auftreten aktiver Expiration, endlich Atemstillstand, Krämpfe, Veränderungen in der Gerinnbarkeit des Blutes waren die gewöhnlichen Wirkungen der Einspritzung der übrigen körperfremden Sera in die Blutbahn in zahlreichen Versuchen, unabhängig von der Art des eingespritzten Serums. In den meisten Fällen kam Hunde-, Katzen- oder Kalbsserum zur Verwendung, wovon 7—14 ccm genügten, um ein Kaninchen von 1500 g in wenigen Minuten zu töten unter den

oben angeführten Symptomen, welche denen bei Erstickung durchaus ähnlich sind. Über die Art der Vergiftung durch körperfremdes Serum weichen die Angaben verschiedener Forscher erheblich voneinander ab. Cl. Bernard (1b) beobachtete bei Kaninchen nach Einspritzung von 10 ccm Hunde- oder Menschenserum Hämaturie, Lähmungen, allgemeine Prostration und Tod. Creite (4) beobachtete vor allem Albuminurie nach Seruminjektion, auch sah er zuerst die Auflösung der roten Blutzellen unter dem Mikroskop bei Kontakt mit körperfremdem Serum. Auch Favoret (8) beschreibt Albuminurie nach Seruminjektionen. Mairet und Bose (12) dagegen glauben, daß fremdes Serum stets durch Erzeugung intravasculärer Gerinnung den Tod herbeiführe. Sie erkannten allerdings, daß das Serum nicht nur koagulierend, sondern auch giftig wirken könne, und geben sogar an, durch fraktionierte Füllung mit schwachem Alkohol die giftigen und die koagulierenden Stoffe im Blutserum getrennt zu haben. Genauer erforscht wurde die Wirkung des ganz besonders giftigen Aalserums von Mosso (13). Aalserum tötet schon in einer Dosis von 0,04 ccm ein Kaninchen. Die Injektion bewirkt erst Reizung, dann Lähmung des Vaguszentrums, in großen Dosen starke Blutdrucksteigerung, während geringe Gaben den Blutdruck herabsetzen. Besondere Wirkung auf das Froschherz konnte nicht wahrgenommen werden, obwohl in den Geweben das Aalserum lokale Entzündung hervorruft. Das Blut der vergifteten Tiere gerinnt nicht mehr. Der Tod soll durch Rückenmarkslähmung und Asphyxie erfolgen. Nach Rummo und Bordoni (18) sind die Vergiftungssymptome mit fremdem Serum speziell beim Kaninchen recht mannigfach. Sie beobachteten Dyspnoë, Mydriasis, Exophtalmie, Herzschwäche, Krämpfe, motorische und sensible Paralyse, Reitbahnbewegungen, Zittern, Kama und Tod. Wehrmann (21) fügt als neue Symptome bei abgeschwächtem Serum noch Hypothermie und Somnolenz hinzu. O. Weiss (22) endlich beobachtete die für Erstickung charakteristischen Symptome: Dyspnoë, Krämpfe, Stillstand der Atmung bei weiterschlagendem Herzen, schwere Gerinnbarkeit des Blutes als Folgeerscheinung der Injektion jedes beliebigen körperfremden Serums bei genügender Dosis, keine Hämaturie. Die genannten Forscher sind also einig in der Annahme, daß körperfremdes Serum in der Blutbahn ein heftiges Gift darstelle, welches bei geringen Dosen größtenteils durch die Nieren ausgeschieden würde, in größeren den Tod des Versuchstieres herbeiführe. In keinem unserer Versuche nun trat ein nennenswerter Bruchteil der eingespritzten Eiweißkörper der Sera in den Harn über, selbst dann nicht, wenn der Tod nach Stunden die Folge der Injektion gewesen war; in keinem Falle ferner ließ sich Blutfarbstoff, noch Blut im Urin nachweisen. In Dosen von 3 bis 5 ccm Kaninchen intravenös injiziert, ließen Kälber-, Hunde- und Katzenserum überhaupt keine schädliche Wirkung erkennen, mit Ausnahme vielleicht von schnell vorübergehenden Veränderungen des Rhythmus der Atmung.

Versuch 13. Kaninchen von 2000 g erhält 4 ccm aktives Hundeserum in die rechte Vena jugularis. Keine Wirkung der Injektion. Harn dauernd eiweißfrei, kein Blutfarbstoff.

Versuch 12. Kaninchen, 1000 g schwer, erhält 5 ccm aktives Kälberserum in die rechte Vena jugularis. Keine Wirkung. Harn enthält nach 24 Stunden und nach 48 Stunden Spuren von Eiweiß, ist nach 72 Stunden eiweißfrei, kein Blutfarbstoff.

Versuch 2. Kaninchen von 1200 g erhält 5 ccm aktives Kalbsserum in die Ohrvene. Keine Wirkung der Injektion. Harn nach 24 Stunden, nach 48 Stunden und 72 Stunden eiweißfrei, kein Blutfarbstoff.

Versuch 16. Kleine Katze erhält 10 ccm aktives Kaninchenserum in die linke Vena jugularis. Keine Wirkung der Injektion. Der Harn enthält nach 24 Stunden und 48 Stunden Spuren von Eiweiß, quantitativ nicht bestimmbar, keinen Blutfarbstoff.

Bei intraperitonealer oder subkutaner Einführung liegt die letale Dosis natürlich viel höher als bei intravenöser.

Versuch 10. Kaninchen, 850 g schwer, erhält 25 ccm aktives Katzenserum in die Bauchhöhle. Nach 24 Stunden und 48 Stunden zeigt der Urin Spuren von Eiweiß. Nach 72 Stunden ist der Harn wieder eiweißfrei. Tier ist munter, zeigt keine Vergiftungssymptone.

Ganz indifferent ist das aktive körperfremde Serum selbst in kleinen Dosen nicht gegen die Gewebe, denn bei subkutaner Injektion bewirkt es starke Infiltration, eine Erscheinung, die für verschiedene Sera schon von anderen genauer untersucht worden ist (Uhlenhut 20).

Versuch 11. Kaninchen von 900 g erhält unter die Ohrhaut 3 ccm aktives Kalbsserum. Der Harn ist nach 24 Stunden und 48 Stunden eiweißfrei. An den injizierten Stellen bilden sich Indurationen, über denen die Haare ausfallen.

Versuch 3. Kaninchen, 900 g schwer, erhält 20 ccm aktives Kalbsserum unter die Rückenhaut. Der Harn ist dauernd eiweißfrei. Unter der Bauchhaut sind harte Knoten fühlbar, welche wochenlang nicht verschwinden.

In dem letzten Versuch wurden recht erhebliche Mengen körperfremden Serums einverleibt, ohne daß der Harn eine Veränderung erkennen ließ; man kann daher schließen, daß die eingeführten Eiweißkörper vom Tierkörper verbrannt worden sind. Bei der Injektion größerer Mengen in die Blutbahn fanden wir dagegen stets in Übereinstimmung mit den oben angeführten Autoren den Tod des Tieres als Folge der Injektion beliebiger fremder Sera. Eine gewisse Ausnahme machte, wie schon oben angegeben, nur das Pferdeserum, dessen giftige Wirkung eben erst bei recht großen Dosen zutage tritt. Die von uns beobachteten Vergiftungssymptome waren wenig charakteristisch. Gewöhnlich trat schon während der Injektion Dyspnoë ein, dann folgte langsame, angestrengte Atmung. Nach einigen

krampfartigen Atemzügen stand die Atmung still, während das Herz gewöhnlich auch bei der Sektion noch schlagend gefunden wurde. Klonische Krämpfe wurden meist, doch nicht immer, beobachtet. Das Blut der Versuchstiere gerann meist erst nach Stunden. Der Blutkuchen retrahierte sich meist wenig, auch nach Ablösung von der Glaswand, so daß nur ganz geringe Serummengen abgeschieden wurden. Zerstörung zahlreicher roter Blutkörperchen mit Hämoglobinaustritt konnte nicht konstatiert werden. In einem Falle war dagegen das Blut so rasch innerhalb der Gefäßbahn geronnen, daß bei der sofort vorgenommenen Sektion das Blut aus den Gefäßen nicht mehr ausfloß. Die Beeinflussung der Gerinnbarkeit des Blutes ist für Aalserum und Schlangenserum seit lange bekannt, so daß die Sera aller Wirbeltiere nur dem Grade nach in ihrer Giftwirkung verschieden zu sein scheinen.

Tier	Gewicht in g	Serumart	Menge in ccm	Ort der Injektion	Wirkung
Kaninchen ♀	1300	Katzenserum	10,0	rechte Vena jugularis	Tod nach 3 Minuten. Blut sofort geronnen.
„ ♀	860	„	12,0	„ „ „	Tod nach 2 Minuten unter Krämpfen. Urin eiweißfrei.
„ ♂	900	Hundeserum	7,0	linke Vena jugularis	Tod nach 15 Minuten.
„ ♀	1600	„	12,0	rechte Vena jugularis	Tod nach 20 Stunden unter Krämpfen. Dyspnoë. Harn zeigt Spuren von Eiweiß.
„ ♀	1500	„	10,0	„ „ „	Tod nach 4 Minuten. Harn eiweißfrei.
„ ♀	1800	Kalbsserum	7,0	„ „ „	Tod nach wenig. Minuten unter Krämpfen.
„ ♀	900	„	10,0	„ „ „	Tod nach 5 Minuten. Krämpfe.
„ ♂	780	„	10,0	„ „ „	Tod nach 7 Minuten. Dyspnoë. Klonische Krämpfe.
„ ♀	1250	„	13,6	linke Vena jugularis	Tod nach 5 Minuten. Atemstillstand.

Die in obiger Tabelle dargestellten Resultate weichen insofern von den früher bekannten Befunden ab, als in keinem Fall ein Anzeichen von Nierenreizung oder Hämoglobinurie gefunden wurde. Weiss (22) fand in allen Fällen starke Albuminurie aber keinen Blutfarbstoff und erklärt diesen Befund mit der Annahme, daß die übrigen Autoren durch Wasserverlust eingedicktes, also hypertonisches Serum verwendet haben könnten und

daß so der Blutfarbstoffaustritt künstlich hervorgerufen werden könne. Ja, er glaubt die giftige Wirkung körperfremden Serums auf mangelnde Isotonie zurückführen zu können. Ganz abgesehen von der Unrichtigkeit der Annahme, daß hypertonische Lösungen den Austritt von Blutfarbstoff aus den Erytrocyten hervorrufen, haben vergleichende Gefrierpunktsbestimmungen ergeben, daß alle Säugetiere fast genau die gleiche osmotische Spannung des Blutes besitzen, während die der anderen Klassen der Wirbeltiere nur wenig von dieser abweicht. Man kann ferner dem Serum seine toxischen Eigenschaften nehmen, ohne seine osmotische Spannung irgendwie zu ändern. Buchner (2d) hatte gezeigt, daß halbstündiges Erwärmen zwischen 53 und 55 ° C die globulicide Wirkung des Serums im Reagenzglas aufhebt. In der gleichen Weise ist es uns gelungen, bei etwas höherer Temperatur und länger dauerndem Erhitzen auch jede Giftwirkung körperfremden Serums vollkommen aufzuheben. In der Regel genügte ein einstündiges Erwärmen auf 58 bis 60 °, um diesen Zweck zu erreichen, so daß es nun gelang, körperfremdes Serum in Mengen in die Blutbahn einzuführen, welche die gesamte Blutmenge des Versuchstieres übertrafen, ohne daß mehr als Spuren von Eiweiß im Urin beobachtet werden konnten. Durch dieses Erwärmen wird die Gefrierpunktserniedrigung des benutzten Serums weder im geringsten herabgesetzt noch erhöht, wie zwei Versuche an Pferde- und Kälberserum ergaben. Daraus geht wohl mit Sicherheit hervor, daß die Giftwirkung fremder Sera nicht etwa auf mangelnde Isotonie bezogen werden kann. Das erhitzte, gewissermaßen pasteurisierte Serum zeigte sich völlig indifferent bei intravenöser und subkutaner Einverleibung; bei Einspritzung sehr großer Mengen in die Bauchhöhle gingen uns einige Tiere jedoch unter Peritonitis zugrunde, was auf eine Infektion bei der Injektion zurückzuführen war. Zu beachten ist allerdings, daß bei Verwendung großer Mengen die meisten Eiweißkörper in den Körperhöhlen positiv chemotaktisch auf die Leukocyten wirken können. (Bei intravenöser Einführung des anscheinend ganz indifferenten inaktivierten Serums hat man natürlich eine Ansammlung von Leukocyten nicht zu befürchten.) Selbst in den letzterwähnten Fällen war jedoch eine nennenswerte Ausscheidung von Eiweiß durch den Harn nicht zu konstatieren. Der Zeitpunkt, an dem durch Erhitzen jede Giftwirkung geschwunden ist, scheint bei verschiedenen Seris verschieden früh einzutreten.

Makroskopisch zeichnet sich das „inaktivierte" Serum durch eine starke Opaleszenz aus, ohne daß sich mit dem Mikroskop ein Niederschlag erkennen ließe. Durch Filtrieren läßt sich die Opaleszenz nicht vermindern, da wir es wahrscheinlich nur mit der beginnenden Ausscheidung minimaler Eiweißmengen zu tun haben. Die eigentlichen Serumeiweißkörper gerinnen ja erst bei 64 °, da aber die Untersuchungen von Starke[1] auf die Empfindlich-

[1] Starke, Über die Beziehung der Neutralsalze zur Hitzegerinnung des Albumins. *Sitzungsber. der Morph. Gesellsch. zu München.* 1897. Heft 1. S. 42.

Tier	Gewicht in g	Serumart	Menge in ccm	Ort der Injektion	Wirkung
Kaninchen ♂	1520	inaktives Katzenserum	9	rechte Vena jugularis	Keine. Harn dauernd eiweißfrei.
„ ♂	950	inaktives Hundeserum	10	„ „ „	Keine. Harn nach 24 Std. kein Eiweiß, n. 48 Std. Spuren, nach 72 Std. kein Eiweiß.
„ ♀	1730	„	10	„ „ „	Keine. Harn dauernd eiweißfrei.
„ ♀	1400	inaktives Kalbsserum	12	Ohrvene	Keine. Harn dauernd eiweißfrei.
„ ♀	1300	„	30	rechte Vena jugularis	Keine. Harn dauernd eiweißfrei.
„ ♀	1200	inaktives Pferdeserum	50	linke Vena jugularis	Keine. Harn nach 24 Std. Spuren von Eiweiß, nach 48 Std. eiweißfrei.
„ ♀	990	„	58	rechte Vena jugularis	Keine. Harn enthält vier Tage Spuren von Eiweiß. Quantitativ nicht bestimmbar.
„ ♀	860	inaktives Kalbsserum	75	„ „ „	Keine. 0,1 g Eiweiß erscheinen im ganzen im Harn. Nach ½ Std. Harn eiweißfrei.
„ ♀	990	„	13	Bauchhöhle	Keine. Urin dauernd eiweißfrei.
„ ♀	890	inaktives Pferdeserum	40	„	Keine. Urin eiweißfrei.
„ ♀	1350	„	50 (200)	„	Keine. Harn eiweißfrei. Kaninchen erhält noch 50 ccm nach 24 Std. in die Bauchhöhle. Urin nach 48 Std. eiweißfrei. Tier erhält noch 100 ccm in die Bauchhöhle. Urin eiweißfrei. Tier geht an Peritonitis zugrunde nach 72 Std.
„ ♀	2000	„	85	„	Keine. Harn eiweißfrei.
„ ♀	1010	inaktives Kalbsserum	20	subcutan	Keine. Harn dauernd eiweißfrei.
„ ♀	1600	„	80	„	Keine. Harn dauernd eiweißfrei. Tier zeigt Infiltration der Bauchhaut.

keit der Koagulationstemperatur gegen Alkaleszenz und Salzgehalt der Lösungen schon hingewiesen haben, ist es nötig, zur Vermeidung von Giftwirkung bei der Injektion großer Mengen körperfremder Sera die Hitze einwirken zu lassen bis zu beginnender Opaleszenz.

Lehrreich war für uns in dieser Beziehung ein Versuch, bei welchem ein Kaninchen nach intravenöser Injektion von 67 ccm Kalbsserum unter den gewöhnlichen Vergiftungssymptomen nach einer Stunde zugrunde ging, trotzdem das Serum eine Stunde lang auf 55 bis 56 ° erhitzt worden war. Das Serum hatte in dieser Zeit seine Klarheit und Durchsichtigkeit nicht verändert. Erst nachdem das Serum bis zur Opaleszenz erhitzt worden war, hatte es jede toxische Wirkung verloren, so daß ein gleichschweres Tier 70 ccm intravenös injiziert bekommen konnte ohne jeden Nachteil. Der Urin dieses Tieres zeigte nicht einmal Spuren von Eiweiß. Abgesehen von diesem einen Fall haben wir nie eine schädliche Wirkung von erhitztem Serum weder bei subkutaner noch bei intradenöser Injektion erhalten.

Aus den oben angeführten Versuchen geht wohl mit Sicherheit hervor, daß die Eiweißkörper körperfremder Sera nicht von den Nieren als Fremdkörper ausgeschieden werden, sondern daß sie im Körper gleich den mit der Nahrung aufgenommenen Eiweißarten verbrannt werden. So hatten ja auch Ott, Ponfick und Forster in ihren Versuchen die in Form von Serum injizierte Eiweißmenge quantitativ als Harnstoff wiederfinden können. Die giftigen Körper des Blutserums zeigen eine solche Ähnlichkeit in ihrem Verhalten gegen höhere Wärmegrade, gegen Sonnenlicht und gegen längere Aufbewahrung mit den Körpern, welche ins Blut gelangte Bakterien vernichten und fremde Blutkörperchen auflösen, also mit den Alexinen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit der Anwesenheit dieser „Alexine" die giftige Wirkung körperfremden Serums zuschreiben dürfen. Bei ungefähr den gleichen Hitzegraden erlischt die toxische, globulicide und baktericide Aktion des Serums, das Pferdeserum zeichnet sich in gleicher Weise durch seine geringe Giftigkeit und durch seine geringe baktericide Kraft anderen Sera gegenüber aus; durch längere Aufbewahrung, sowie durch beginnende Fäulnis wird das Serum von selber in jeder Hinsicht unwirksam. So erklären sich die obenerwähnten Differenzen in den Ansichten der Forscher über das Schicksal intravenös eingeführter Sera fremder Tiere. Je sorgfältiger das Serum liefernde Blut aufgefangen wurde unter allen aseptischen Kautelen, und je frischer es zur Verwendung kam, desto sicherer entfaltete es seine toxische Wirkung und führte die Forscher zu der Ansicht von der Unverwendbarkeit der Bluteiweißstoffe im fremden Organismus. Diejenigen Forscher dagegen, welche in der gewöhnlich üblichen Weise das Serum gewannen oder zufällig das Pferdeserum benutzten, dessen Giftigkeit erst in sehr großen Dosen zu Tage tritt, konnten auch ohne Serumerhitzung die Verwendbarkeit der eingeführten Eiweißstoffe im Haushalt des tierischen Organismus

konstatieren, da die Alexine nur geringe Mengen ins Blut gelangender Bakterien vernichten können, durch größere Mengen dagegen ihrerseits zerstört werden.

In neuester Zeit sind nun einige Arbeiten erschienen, welche auf die Natur dieser globuliciden, baktericiden, toxischen Körper des Blutserums einiges Licht zu werfen geeignet erscheinen.

Bordet (23) fand, daß normales Meerschweinchenserum Kaninchenblut nicht auflöst, daß aber das Serum von Tieren, die mit wiederholten subkutanen Injektionen von Kaninchenserum behandelt waren, globulicide Eigenschaften gegenüber dem Kaninchenblut gewinnt. Halbstündiges Erwärmen auf 55° beraubt das Meerschweinchenblut seiner hämolytischen Kraft. Dieselbe kann aber durch Zufügung von normalem Meerschweinchenserum oder Kaninchenserum wieder regeneriert werden. Wir können hier aber zunächst die absolute Inaktivität normalen Meerschweinchenserums gegen Kaninchenblut nicht zugeben. Wir haben in einer ganzen Reihe von Fällen übereinstimmend die Beobachtung gemacht, daß bei einer Temperatur von 36 bis 40° sowohl Meerschweinchenserum Kaninchenblut als auch Kaninchenserum Meerschweinchenblut mit Leichtigkeit löst. Ferner haben Ehrlich und Morgenroth (24) beobachtet, daß das Serum einer acht Monate mit Injektionen von Hammelserum behandeltene Ziege Hammelblutkörperchen löst, diese Fähigkeit durch eine Temperatur von 56° verliert, sie aber durch Zusatz von normalem Ziegenserum oder Hammelserum wieder erlangte. Es ist nicht recht verständlich, wie Hammelserum die Aktivität des Ziegenserums gegen Hammelblut regenerieren kann, da schließlich doch in jedem Hammelblut Hammelserum enthalten ist, es also darnach eigentlich gar keine vollständige Inaktivität dem Hammelblut gegenüber geben könnte. Wie dem auch sei, so berühren nach unseren Erfahrungen diese Experimente am pathalogischen Material die physiologische, spezifische, globulicide Wirkung fremder Sera nicht. Deren Aktivität ist, wie wir feststellen konnten, wenn sie einmal vernichtet ist, nie mehr durch Zusatz von Serum zu regenerieren in einem Grade, der über die globulicide Wirkung des betreffenden Zusatzes hinausgeht.

Worauf im chemischen Sinne die toxische Wirkung fremden Serums beruht, kann nach den vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden, sicher ist nur, daß das Serumalbumin sowohl wie das Serumglobulin nicht bei dieser Wirkung beteiligt sind. Ihre Verwendbarkeit im Stoffwechsel des fremden Organismus spricht vielmehr für eine sehr ähnliche chemische Zusammensetzung bei allen untersuchten Säugetierarten.

Die hauptsächlichen Resultate der vorliegenden Untersuchung sind folgende:

1. Die Sera verschieden geschlechtlicher Tiere zeigen in keiner Beziehung irgendwelche Differenzen voneinander, können vielmehr vollständig füreinander eintreten (entgegen den Angaben von O. Weiss).

2. Das Serum eines Tieres wirkt in der Blutbahn eines Tieres von anderer Spezies giftig; der Grad der Giftigkeit ist ein verschiedener.

3. Durch längeres Erhitzen des Serums auf 58 bis 60° wird seine Giftigkeit vollständig beseitigt.

4. Entgiftetes Serum wird von dem tierischen Organismus selbst in großen Mengen ohne jede Reaktion aufgenommen, und seine Eiweißstoffe werden vollständig verbrannt.

Herrn Professor J. Munk sprechen wir für die liebenswürdige Unterstützung bei unseren Versuchen unseren ergebenen Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1a. A. Albu, Untersuchungen über die Toxizität normaler und pathologischer Serumflüssigkeiten. *Virchows Archiv.* Bd. CII. S. 405.

1b. Cl. Bernard, Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liguides de l'organisme. T. II. p. 459.

2a. Hans Buchner, Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. *Archiv für Hygiene.* 1890. Bd. X. S. 84.

2b. H. Buchner und Fr. Voit, *Ebenda.* Bd. X. S. 101.

2c. H. Buchner und Littmann, *Ebenda.* Bd. X. S. 121.

2d. Hans Buchner, Zur Physiologie des Blutserums und der Blutzellen. *Centralblatt für Physiologie.* Bd. VI. S. 97.

2e. Hans Buchner, Über die bakterientötende Wirkung des Blutserums. *Centralblatt für Bakt.* Bd. XII. S. 855.

3. A. Charrin, Toxicité du sérum. *Compt. rend. de la soc. de Biol.* Série IX. T. II. p. 697.

4. A. Creite, Versuche über die Wirkung des Serumeiweißes nach Injektion in das Blut. *Zeitschr. f. ration. Medic.* XXXVI.

5. Emmerich, J. Tsuboi und Steinmetz, Ist die bakterientötende Kraft des Blutserums eine Lebensäußerung oder ein rein chemischer Vorgang? *Centralblatt für Bakt.* 1892. Bd. XII. S. 367.

6. R. Emmerich und J. Tsuboi, Über die Erhöhung und Regenerierung der mikrobiciden Wirkung des Blutserums. *Ebenda.* 1893. Bd. XIII. S. 575.

7. A. Estelle, Contribution à l'étude des matières albuminoides contenues dans l'urine albumineuse. *Revue mensuelle de médecine et chir.* T. IV. p. 704.

8. Favoret, Contribution à l'étude des albuminuries expérimentales dyscrasiques *Revue de méd.* T. II. p. 958.

9. Fodor, *Centralblatt für Bakt.* Bd. VII. S. 753.

10. Forster, Beiträge zur Lehre von der Eiweißzersetzung im Tierkörper. *Zeitschrift für Biologie.* Bd. IX. S. 496.

11. Leclainche et Remond, Note sur la toxicité du sang et de ses élements à l'état normal et à l'état pathologique. *Compt. rend. de la soc. de Biol.* 1893. p. 1037.

12. Mairet et Bosc, Recherches sur les Causés de la toxicités du sérum du sang. *Compt. rend.* T. CXIX. p. 292.

13. A. Mosso, Die giftige Wirkung des Serums der Muräniden. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* Bd. XXV. S. 111.

14a. R. Neumeister, Zur Frage nach dem Schicksal der Eiweißnahrung im Organismus. *Sitzungsberichte der phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg.* 1889. S. 64.

14b. R. Neumeister, Zur Physiologie der Eiweißresorption und zur Lehre von den Peptonen. *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XXVII. S. 309.

15. OTT, Einfluß der Kochsalzinfusion auf den verbluteten Organismus. *Virchows Archiv.* Bd. XCIII. S. 114.
16. G. POGANO, Étude comparative sur la toxicité du sang maternel et du sang foetal. *Arch. ital. de Biol.* Vol. XXVII. 3. p. 446.
17. PANFICK, *Virchows Archiv.* Bd. SXII. S. 278.
18. G. RUMMO et L. BORDONI, Toxicité du sérum du sang de l'homme et des animaux à l'état normal et dans les maladies por infection. *Arch. ital. de Biol.* Vol. XII. p. 46.
19a. B. J. STOKOIS, Hühnereiweiß und Serumeiweiß und ihr Verhalten zum tierischen Organismus. *Centralblatt für die medic. Wissensch.* 1864. S. 596.
19b. B. J. STOKOIS, Bijdragen tot de kennis der albuminurie. *Ned Tijdschr. voor Geneesk.* 1862.
20. UHLENHUT, Zur Kenntnis der giftigen Eigenschaften des Blutserums. *Zeitschrift für Hygiene.* 1897. Bd. XXVI. S. 384.
21. WEHRMANN, Recherches sur les propriétés toxiques et antitoxiques du sang et de la bile des anguilles et des vipères. *Annal. de l'instit. Pasteur.* T. XI. p. 810.
22a. O. WEISS, Über die Wirkung von Blutseruminjektionen ins Blut. *Pflügers Archiv.* 1896. Bd. LXV. S. 215.
22b. O. WEISS, Ein Nachtrag zu den Untersuchungen über die Wirkung von Blutseruminjektionen ins Blut. *Ebenda.* Bd. LXVIII. S. 348.
23. BORDET, *Annal. de l'instit. Pasteur.* T. XII. Nr. 10.
24. EHRLICH und MORGENROTH, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1899. Nr. 1.

Über eine neue Methode zur Bestimmung der Wirksamkeit von Fermentlösungen.

(*Centralbl. für Physiologie.* 1899. Nr. XIII. S. 481.)

Die Bestimmung der Wirksamkeit von Fermentlösungen ist bisher das einzige Mittel geblieben, um die Anwesenheit von Fermenten zu beweisen; wie aber der Verlauf der Einwirkung von Fermenten auf die zu spaltenden Körper ist und welche Abhängigkeit besteht zwischen der Menge des einwirkenden Fermentes und der absoluten Größe der Wirksamkeit in Lösungen von bekanntem Gehalt, das hat sich bisher trotz aller darauf gerichteten Forschungen nicht mit Sicherheit feststellen lassen, so daß wir noch nicht imstande sind, aus dem gemessenen Grade der Wirksamkeit den Gehalt an Ferment ziffermäßig zu berechnen.

So leicht es auch ist, qualitativ die Anwesenheit verdauender Fermente — von welchen hier allein die Rede sein soll — auf chemischem Wege durch den Nachweis der Spaltungsprodukte zu beweisen, so mühsam und umständlich ist es in den meisten Fällen, mit den bisher bekannten Methoden die Menge der gebildeten Produkte oder eine Funktion derselben quantitativ zu bestimmen, um dann auf indirektem Wege aus den erhaltenen Daten auf den Grad der Wirksamkeit der angewandten Fermentlösung schließen zu können.

Der innere Grund für die Schwierigkeit der genauen Messung der Menge von Verdauungsendprodukten liegt in der chemischen Verwandtschaft zwischen den Verdauungsprodukten und dem Ausgangsmateriale, die ein ähnliches Verhalten der beiden Stoffgruppen zu den Reagenzien bedingt, und in dem Auftreten zahlreicher Übergangskörper, die eine genaue Abgrenzung der chemischen Individuen, besonders bei der Eiweiß- und Amylaceenverdauung, gänzlich vereiteln. Dazu kommt noch, daß wir über den zeitlichen Verlauf der Einwirkung der Fermente, über die Rolle, welche die Verdauungsprodukte auf die Größe der Spaltung ausüben, über den Einfluß begünstigender und hemmender Faktoren und schließlich über die Geltung der Gesetze der Massenwirkung für Fermentvorgänge noch gänzlich im Unklaren sind. Wohl haben verschiedene der bisher benutzten Methoden zu dem Resultate geführt, daß die Wirksamkeit einer Fermentlösung proportional sein soll den Quadratwurzeln aus den angewandten Fermentmengen, doch waren die benutzten Methoden nicht einwandsfrei, und es haben Nachuntersuchungen ergeben, daß dieses Gesetz für kräftig

wirkende Fermentlösungen keine Gültigkeit mehr besitzt, da bei Anwesenheit einer bestimmten Fermentmenge ein weiterer Zusatz von Ferment überhaupt keine Spaltung mehr hervorruft. Ob dieses „Gesetz" für sehr verdünnte Fermentlösungen noch Gültigkeit besitzt, ist ebenfalls noch nicht untersucht, eine Erklärung für diese beobachtete Abweichung von dem Gesetze der Massenwirkung ist bisher nicht gefunden worden.

Eine kurze kritische Übersicht über die bisher benutzten Methoden der Bestimmung von Fermentwirkungen wird zeigen, daß keine derselben den Anforderungen an eine bequeme und genaue Arbeitsmethode entspricht. Die zunächst liegende und auch zuerst versuchte quantitative Bestimmung der Verdauungsprodukte auf chemischem Wege ist, wie schon oben erwähnt, für Eiweiß- und Stärkeverdauung überhaupt nicht anwendbar; wo sie aber anwendbar ist, wie bei der Bestimmung des Invertzuckers, ist sie keineswegs bequem und schnell auszuführen. Auf die Schwierigkeit sehr genauer Zuckertitrationen ist von PFÜGER hinreichend hingewiesen worden.

In einzelnen Fällen wirken auch die Verdauungsprodukte sofort chemisch aufeinander ein, wie Aldehyd und Blausäure bei der Spaltung des Amygdalins, so daß in diesem Falle die Menge der gefundenen Spaltungsprodukte nicht als Maß für die wirklich geleistete fermentative Spaltung genommen werden darf.

Die Titration der festen Fettsäuren bei der Spaltung der Neutralfette durch das Steapsin gäbe nur dann ein genaues Bild von der Kraftwirkung des Fermentes, wenn jedes angegriffene Molekül sofort in vier Komponenten (Olein-, Palmitin-, Stearinsäure, Glyzerin) zerfiele, was nicht einmal sehr wahrscheinlich ist; für die Bestimmung der Fettspaltung kommt noch hinzu, daß es sehr schwer ist, Fermentlösung und Fettemulsion genügend gleichmäßig zu mischen.

Bequemer in der Anwendung als die chemische Bestimmung der Verdauungsendprodukte ist die Beobachtung der Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes, welche mit dem Kleinerwerden der Moleküle abzunehmen pflegt, allein diese Methode erfordert eine mühsame und schwierige Berechnung der Zahl der gespaltenen Moleküle aus den Änderungen der Drehung der Polarisationsebene, und für Substanzen, welche wie die Eiweiß- und Amylaceenkörper bei der Fermentation Stoffe von verschiedenem Drehungsvermögen entstehen lassen, versagt die Methode gänzlich, da in diesem Falle die Drehungsänderung der Polarisationsebene des Lichtes nicht mehr proportional bleibt der Zahl der gespaltenen Moleküle.

Am unvollkommensten, wenn auch am bequemsten, erscheint endlich die Methode der Messung der Länge von Zylindern der zu verdauenden Substanz (z. B. von geronnenem Eiweiß) vor und nach der Einwirkung von verschiedenen Fermentlösungen. Die Fehler dieser Methode, begründet in der minimalen, der Fermentwirkung gebotenen Oberfläche, und der Zufälligkeit der Entfernung der Verdauungsprodukte aus den benutzten

Röhren, liegen so klar zu Tage, daß es nicht wenig auffällig erscheinen muß, wie übereinstimmend aus Beobachtungen mit dieser Methode bei verschiedenen Fermenten sich das Gesetz von der Proportionalität der Wirkung mit den Quadratwurzeln aus den angewandten Fermentmengen ergeben hat.

Alle in den oben erwähnten Methoden ersichtlichen Mängel werden nun vermieden, wenn man die Zahl der durch eine bestimmte Fermentmenge in einer gewissen Zeit entstandenen Moleküle als Ausgangspunkt für die Messung der Fermentwirkung nimmt und als Fermenteinheit diejenige Fermentmenge bezeichnet, welche in der Zeiteinheit in 1%iger Lösung die Molekularzahl um ein Bestimmtes vervielfacht. Die Bestimmung der Molekularzahl kann beliebig nach einer der neueren Methoden der physikalischen Chemie geschehen, am einfachsten und bequemsten durch Messung der Gefrierpunktserniedrigung. In diesem Falle würde man als Fermenteinheit diejenige Menge bezeichnen können, welche in einer Minute in 1%iger Lösung des zu verdauenden Körpers den Gefrierpunkt um 0,1° herabsetzt. Für Substanzen, bei denen das Molekulargewicht der Ausgangssubstanz bekannt ist wie bei der Inversion des Rohrzuckers, wird es sich mehr empfehlen, als Fermenteinheit diejenige Menge zu bezeichnen, welche in der Zeiteinheit in 1%iger Lösung des zu verdauenden Körpers die Gefrierpunktserniedrigung gerade verdoppelt, für kolloide Körper ist dagegen die oben erwähnte Maßeinheit praktischer. Diese vorgeschlagene Maßeinheit ist, wie alle physikalischen Maßeinheiten, eine willkürliche[1], sie bietet aber den Vorteil, daß sie ohne jede Umrechnung den Vorgang mißt, welcher das Wesen der Fermentwirkung ausmacht, nämlich die Vermehrung der Zahl der Moleküle. Der chemische Charakter der Verdauungsprodukte kommt bei dieser Messung gar nicht in Frage, denn die Änderung des Gefrierpunktes bleibt dieselbe, ob ein Stärkemolekül das eine Mal durch die Diastase in zwei Dextrinmoleküle, das andere Mal vielleicht in Dextrin und Maltose gespalten wird. Verglichen werden bei dieser Methode zwei Fermentmengen, welche in derselben Zeit dieselbe Menge von H_2O in das Stärkemolekül einführen und damit auch die Molekularzahl um dieselbe Größe vervielfachen.

Um solche Untersuchungen in großer Zahl und rascher Aufeinanderfolge ausführen zu können, bedarf es einer Abänderung des Beckmannschen Apparates für die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung. Die untenstehende Abbildung veranschaulicht einen speziell für physiologische Zwecke von mir modifizierten Gefrierapparat.

Das Beckmannsche Thermometer ist hier ersetzt durch ein solches, welches absolute Grade anzeigt. Es trägt eine Teilung von +1° bis — 5°, jeden Grad in 50 Teile geteilt. Man kommt bei diesem Apparat mit einer

[1] Die Anschauung, daß es in der „Natur" begründete, also nicht willkürliche Maßeinheiten gebe, welche bei der Festlegung der Längeneinheit noch eine Rolle spielten, darf wohl jetzt als überwunden angesehen werden.

Ablesung aus, da die abgelesene Temperatur direkt die Gefrierpunktserniedrigung angibt, während bei dem Beckmannschen Thermometer aus der Differenz zweier Ablesungen erst die Erniedrigung des Gefrierpunktes berechnet werden muß. Da das Quecksilbergefäß des Thermometers viermal kleiner ist als bei dem Beckmannschen, braucht man zu einer Bestimmung auch nur 6 ccm Flüssigkeit (früher 25). Gerade bei der Untersuchung tierischer Flüssigkeiten hat man nicht immer 25 ccm zur Verfügung. Der Gefrierzylinder trägt keinen Luftmantel, welcher bei dem Beckmannschen Apparat die Langsamkeit seiner Bestimmungen verschuldet, sondern taucht direkt in eine Kältemischung, welche, ohne Anwendung von Eis oder Schnee, nur durch Auflösen von Salzen hergestellt wird (am besten nimmt man Ammoniumnitrat oder Rhodankalium). Nach dem Versuch kann durch Abdampfen der Lösung das Salz stets wieder gewonnen werden, und man ist so gänzlich unabhängig von der oft schwierigen Beschaffung von Eis oder Schnee, ganz abgesehen von der gesicherten Gleichmäßigkeit der Temperatur in der benutzten Lösung gegenüber Eisgemengen. Ein Versuch, auf diese Weise angestellt, erfordert nur 6 Minuten Zeit gegenüber 45 Minuten bei den früheren Apparaten, und doch sind die Ablesungen genauer, wenn man die Temperatur der Außenlösung nur wenig tiefer nimmt als den zu erwartenden Gefrierpunkt der Innenlösung. Während nämlich die Temperatur gleich anfangs rapid absinkt, ist die Wärmepotentialdifferenz während des Gefrierens, auf welche es allein ankommt, geringer als bei den früheren Apparaten, bei denen der Luftmantel die Abkühlung in den ersten Perioden unnütz verlangsamte. Durch eine besondere Spiralform des Rührers wird in der kleinen Flüssigkeitsmenge eine bessere Durchmischung erzielt als bei den früher üblichen Rührern. Wärmeschutzmantel und mechanisches Rührwerk sind bei der geringen Dauer eines Versuchs völlig entbehrlich. Der Fehler der Bestimmungen mit dem neuen Apparate beträgt etwa 3—5 %, ist also eher kleiner als bei dem Beckmannschen Apparate.

Die Anwendung eines Beckmannschen Thermometers ist, abgesehen von dessen allzu großer Quecksilbermasse, für den Physiologen, der stets Stoffe in wässeriger Lösung untersuchen kann, völlig entbehrlich. Als ein Vorzug des modifizierten Apparates[1] kann wohl auch der geringe Preis desselben gelten, welcher jedem, der physiologische Untersuchungen anstellen will, die Anschaffung ermöglicht.

---

[1] Der Apparat ist von Gebrüder Muencke, Berlin NW., Karlstr. 18a, zum Preise von etwa 15 Mk. zu beziehen.

Über Amylaceenverdauungen im Magen der Karnivoren.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

In zweierlei Hinsicht ist die außerordentlich energische Verdauung stärkehaltiger Nahrung im Magen der Karnivoren, speziell des Hundes, bemerkenswert. Es fehlt erstens dem Speichel der typischen Karnivoren jedes Stärkeverdauende Ferment, und zweitens zeigt ihr Mageninhalt so hohe Säuregrade, 0,2 bis zu 0,6 %, daß selbst der Nahrung beigemischtes Ptyalin sofort unwirksam gemacht werden müßte.

Schon CLAUDE BERNARD[1] war es aufgefallen, daß Hundespeichel im Gegensatz zu menschlichem Speichel erst nach tagelangem Stehen an der Luft sich gegen Stärkelösungen wirksam erwies, was sich leicht durch die alsdann eingetretene intensive Spaltpilzvermehrung erklären läßt. Spätere exakte Untersuchungen von BIDDER und SCHMIDT[2] haben dann gezeigt, daß weder Ptyalin noch eine Vorstufe desselben im Gesamtspeichel der Karnivoren nachgewiesen werden kann.

Trotzdem zeigten vergleichende Untersuchungen von ELLENBERGER und HOFMEISTER,[3] daß die Stärkeverdauung beim Hunde noch intensiver vor sich geht als selbst beim Schwein, welches doch an eine äußerst Kohlehydratreiche Nahrung angepaßt sein muß. Schon nach drei Stunden ist etwa die Hälfte der eingeführten Stärkemengen selbst bei großen Gaben verdaut, nach vier Stunden sogar schon 80,3 %, so daß nach dieser Zeit erneutes Hungergefühl bei den Hunden sich bemerkbar macht.

Stets wurde im Magen lösliche Stärke und Erythrodextrin gefunden, in der vierten Stunde bis zu 2 % des Mageninhaltes, ebenso Milchsäure, ohne daß sich die Herkunft dieser Umwandlungsprodukte der Stärke genau ermitteln ließ. Das diastatische Ferment der rohen Amylaceen kam nicht in Betracht, da die Nahrung gekocht worden war, das Luftferment (Bakterien) wirkt sehr langsam, da nur wenig Keime verschluckt werden; der Speichel enthält, wie schon oben angegeben, überhaupt kein Ferment. Die Verfasser vermuten daher, daß der Magensaft die Umwandlung der Stärke allein bewirken könne. Allerdings war auch bei Reisnahrung, die mit Fleisch gemengt gegeben wurde, der Säuregrad des Mageninhaltes ein erheblich höherer als bei Omnivoren und Herbivoren.

---

[1] Leçons sur les propriétés physiologiques usw. Paris 1859. T. II.

[2] Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig. 1852.

[3] *Dies Archiv.* 1891. Physiol. Abtlg. S. 212.

Im Pferdemagen hatte H. GOLDSCHMIDT[1] ebenfalls starke Amylolyse bei saurer Reaktion des Mageninhaltes konstatieren können. Diese Befunde mußten um so mehr befremden, als Versuche von MALY und anderen[2] dargetan hatten, daß die Speichelfermente schon bei einem Gehalt von 0,081 % an freier Salzsäure unwirksam, bei höheren Säuregraden sogar zerstört wurden. Es blieb daher aufzuklären, wie die Umwandlung der Stärke im sauren Magensaft zustande kommen kann.

BRÜCKE,[3] der besonders genau die Stärkeverdauung im Hundemagen untersucht und stets große Mengen von Milchsäure gefunden hatte, glaubte die Umwandlung der Stärke auf Milchsäuregärung, also nach unseren heutigen Anschauungen auf bakterielle Zersetzungen zurückführen zu müssen, da jedoch bakteriologische Untersuchungen die starke antibakterielle Kraft von Salzsäurelösungen von 0,04 % dargetan haben, ist eine Milchsäuregärung in einer zehnmal so starken Salzsäurelösung nicht mehr wahrscheinlich. Nach Versuchen von E. HIRSCHFELD[4] genügt ein Gehalt von 0,08 % an freier Salzsäure, um die Milchsäuregärung wie die Essigsäuregärung vollständig zu verhindern. Ob diese Wirksamkeit der Salzsäure auch bei Anwesenheit von viel Eiweiß und sonstigen Nährstoffen zutage tritt, ist freilich noch nicht genügend untersucht worden.

Wenn auch der Speichel der Karnivoren kein Ptyalin enthalten kann, weil er, frisch aufgefangen, sich völlig unwirksam erweist, so lag es doch nahe, ein „Zymogen“ in ihm zu vermuten, welches, an sich unwirksam, durch noch unbekannte Faktoren im Magen der Karnivoren gespalten eine Umwandlung der Stärke hätte bewirken können. Für den Pferdespeichel haben in der Tat die Versuche von H. GOLDSCHMIDT[5] ein solches Verhalten bewiesen. Der steril aufgefangene Parotisspeichel des Pferdes vermag sterilisierte Stärkelösung selbst bei 14 tägigem Aufenthalt im Brutschrank nicht umzuwandeln, während einfaches Durchleiten von nicht erhitzter Luft genügt, um das Ptyalin aus dem Zymogen abzuspalten. Die bloße Anwesenheit gewisser chemischer Substanzen, z. B. des Alkohols, soll denselben Effekt hervorrufen können.

Beim Hundespeichel ließ sich dagegen ein solches Verhalten nicht nachweisen. Ein Extrakt sämtlicher Speicheldrüsen eines frisch getöteten Hundes mit physiologischer Kochsalzlösung zeigte im Brutschranke bei 40° mit Chloroform versetzt innerhalb 24 Stunden keine Spur einer Wirksamkeit auf eine 1 %ige Lösung von löslicher Stärke. Es entstand kein Zucker, und die Jodreaktion blieb auch beim ersten einfallenden Tropfen Jodjod-

---

[1] *Zeitschrift für physiologische Chemie.* Bd. X S. 341 und Bd. XI S. 286.
[2] *Hermanns Handbuch der Physiologie.* Bd. Va, S. 341.
[3] *Sitzungsberichte der Wiener Akademie.* Abtlg. III. 1872.
[4] *Pflügers Archiv.* Bd. XLVII. S. 510.
[5] *Zeitschrift für physiologische Chemie.* 1886. Bd. X. S. 273.

kaliumlösung rein blau. Dasselbe Verhalten zeigten ebenso behandelte Speicheldrüsen der Katze. Auch Zerreiben der gesamten Drüsenmasse mit nichtsterilisiertem, feinem Quarzsand und Ausziehen mit Natriumkarbonat und Natriumkarbonatlösung lieferte keinen wirksamen Extrakt, selbst nicht nach 24 Stunden bei Chloroformzusatz. Der Befund von CLAUDE BERNARD, welcher nach 24 Stunden den Hundespeichel sehr wirksam fand, ist also wohl auf Bakterienwirkung zu beziehen.

Daß nicht etwa durch die Berührung mit der Salzsäure des Magensaftes eine Zymogenspaltung bewirkt wird, wurde durch eine Reihe von Versuchen sichergestellt. Speichel vom Hunde und von der Katze mit Salzsäure von 0,01 bis 0,2 % bei Körpertemperatur Stunden lang degeneriert, ließ nach Neutralisieren der zugesetzten Säuremengen keine Wirksamkeit gegen Stärkelösungen erkennen.

Beim Zusatz von neutralisiertem Hundemagensaft, der aus einer permanenten Magenfistel gewonnen war, zu einem Wasserextrakt der Parotis des Hundes ließ sich eine starke diastatische Wirkung des Gemenges durch reichliche Zuckerbildung aus Stärkekleister und Abnahme der blauen Jodreaktion wohl aufs deutlichste nachweisen, doch zeigte sich bald, daß in diesem Falle nicht ein Speichelferment zur Wirksamkeit gelangt sein könne, da der Magensaft des Hundes allein Stärke umzuwandeln imstande ist.

Magensaft, welcher einem Hunde mit permanenter Magenfistel zwei Stunden nach reiner Fleischfütterung entnommen war, zeigte deutliche diastatische Wirkung in Stärkelösung.

Versuch. 10 ccm 1 %ige Lösung von löslicher Stärke mit 3 ccm unfiltriertem Hundemagensaft und etwas Chloroform versetzt, drei Stunden im Brutschrank bei 40° digeriert, ergab starke Reduktion von FEHLINGscher Lösung; die Jodreaktion erwies die Anwesenheit von Erythrodextin. Die Reaktion der Stärkelösung war sauer.

Um kleine Mengen von Erythrodextrin neben viel löslicher Stärke nachzuweisen, wurde die Farbe der Jodreaktion nach dem Einfallen des ersten Tropfens einer sehr verdünnten Jodjodkaliumlösung beobachtet. Bei den benutzten Lösungen von löslicher Stärke, die durch Einwirkung von Natriumsuperoxyd gewonnen war, erzeugte der erste Tropfen der Jodjodkaliumlösung eine himmelblaue Färbung; bei Anwesenheit von Erythrodextrin entstand anfangs eine Rotfärbung, welche bei weiterem Jodzusatz einer rein blauen Färbung Platz machte, wenn noch viel lösliche Stärke zugegen war. Die Reduktionsprobe mit FEHLINGscher Lösung als Beweis für die diastatische Wirkung des Hundemagensaftes konnte nur bei Benutzung mehrmals filtrierten Magensaftes neben der Veränderung der Jodreaktion herangezogen werden, da der Mageninhalt in ungelösten Partikelchen Substanzen enthält, welche ihrerseits schon FEHLINGsche Lösung zu reduzieren imstande sind. Durch dreimaliges Filtrieren durch doppeltes Filter schwand jede Reduktionskraft des Mageninhaltes, nicht aber seine diastatische Wirksamkeit.

Versuch. 10 ccm lösliche Stärke mit 2 ccm mehrmals filtriertem Hundemagensaft und etwas Chloroform im Brutschrank bei 40° 3 Stunden digeriert, zeigten Erythrodextrinbildung, die Lösung reduzierte nachher Fehlings Reagens. Reaktion des Stärkegemisches deutlich sauer gegen Lackmus.

Durch zahlreiche Versuche konnte sichergestellt werden, daß stets der Hundemagensaft diastatische Wirksamkeit besaß. Da auch ein Hund, welcher nach Pawlow ösophagotomiert worden war, das gleiche Verfahren zeigte, nachdem acht Tage lang der Gesamtspeichel nach außen abgeleitet war, erscheint es wohl ausgeschlossen, daß ein Umwandlungsprodukt des Speichels als Ursache für das diastatische Vermögen des Magensaftes angesehen wird; wir müssen wohl mit größerer Wahrscheinlichkeit die Magendrüsen als die Bildungsstätte der Fermentes ansehen. Eine geringe diastatische Wirksamkeit kommt dem Hundeblut und fast allen Gewebsflüssigkeiten und Sekreten zu; um so wunderbarer erscheint es, daß gerade der Hundespeichel gänzlich unwirksam gefunden wird.

Da der Magensaft als morphologische Elemente stets kleine stark lichtbrechende Kügelchen enthält, welche beim Zentrifugieren oder längerem Stehen sich absetzen, so lag es nahe, in diesen Elementen den Sitz der fermentativen Wirkungen zu suchen. Durch Filtration gelang es aber nicht, dem Magensaft seine diastatische Wirksamkeit zu nehmen. Speziell für die Diastaselösungen haben Brown und Heron behauptet, daß Filtrieren durch Tonzellen die fermentative Wirksamkeit zu nehmen imstande sei. Eine Bestätigung dieses Befundes wäre von prinzipieller Wichtigkeit gewesen für die Auffassung der Fermente als nicht eigentlich gelöster Substanzen, sondern nur als gequollener, abgesprengter Plasmatrümmer. Eine Reihe von Versuchen konnte aber die Unrichtigkeit der oben erwähnten Behauptung beweisen.

Allerdings zeigte einmal eine sehr schwach wirksame Lösung von Diastase in Wasser, in welchem sie stark aufquillt, einen gänzlichen Verlust ihrer Wirksamkeit gegen Stärkelösungen, aber dieses Resultat wurde mit wirksamen Lösungen niemals erhalten. Durch Lösen von käuflicher Diastase in Natriumkarbonat und Natriumkarbonatlösungen kann man sehr wirksame Diastaselösungen erhalten, welche auch nach dem Passieren vom Chamberland- und Berkefield-Filtern Stärke noch kräftig umzuwandeln vermögen. Um bei diesen Versuchen ganz sicher zu sein, daß nicht Bakterien oder bei Verwendung von Chloroform von Bakterien abgesonderte Fermente eine Umwandlung bewirken, wurde auf sorgfältigste Asepsis geachtet. Aber schon nach einer Stunde zeigte eine mit sterilisierter Natriumkarbonatlösung erhaltene Diastaselösung nach Filtrieren durch eine sterilisierte Chamberland-Kerze in eine sterile Lösung von 1 %iger Stärke eine solche Wirksamkeit, daß nach dieser Zeit die blaue Jodreaktion bereits verschwunden war. Versuche mit Berkefield-Filter ergaben das gleiche Resultat.

Durch diese Versuche ist wohl sichergestellt, daß Fermente ohne Verlust ihrer Wirksamkeit Tonwände passieren können; die Aufhebung der Wirk-

samkeit in Fermentlösungen von geringem Fermentgehalt läßt aber die Filtration als ungeeignet erscheinen für die Entscheidung der Frage, ob im Magensaft die Körnchen als Träger der fermentativen Wirkung anzusehen sind, da nach obigem das Unwirksamwerden von Magensaft beim Filtrieren durch Tonzellen nicht auf Abfangen der ungelösten Körnchen bezogen zu werden braucht.

Der Nachweis eines diastatischen Fermentes im Hundemagensaft genügt nun noch nicht, um zu erklären, wie in dem stark sauren Mageninhalt die Umwandlung der Stärke vor sich gehen kann. Der Mageninhalt von Hunden hat bereits nach zwei Stunden eine Azidität gleich 0,2% HCl angenommen, und es läßt sich auch leicht nachweisen, daß nach dieser Zeit organische Säuren sich nicht wesentlich mehr an diesem Säuregehalt beteiligen. Ob der Hund fast nur Kohlehydrate oder reine Fleischnahrung bekommt, scheint für die Abscheidung der Salzsäure gleichgültig zu sein; in einem Falle von Fütterung mit 75 g mit Fleischbrühe gekochtem Reis war die Gesamtazidität des Mageninhaltes nach einer Stunde bereits gleich 0,4% HCl. Trotzdem hatten sich in dieser sauren Lösung reichliche Mengen von löslicher Stärke und Erythrodextrin gebildet, während Zucker nur in Spuren nachweisbar war. Reine Salzsäure von dieser Konzentration ist bei 40° nicht imstande, Erythrodextrin aus Stärke zu bilden, wie die Versuche ergaben.

Versuch 1. 20 ccm 1%ige Stärkelösung, mit Salzsäure bis zu 0,6% versetzt, ergab bei 40° nach 24stündiger Einwirkung keine Bildung von Erythrodextrin.

Versuch 2. 20 ccm 1%ige Stärkelösung, mit Salzsäure bis zu 1% versetzt, ergab nach 24stündigem Digerieren bei 40° keine Bildung von Erythrodextrin.

Im Gegensatz zum Ptyalin zeigte sich aber, daß sowohl pflanzliche Diastase wie das Ferment im Hundemagensaft noch bei recht beträchtlichem Gehalt an freier Salzsäure Erythrodextrin zu bilden vermögen, wenn auch die Wirksamkeit nur langsam und in abgeschwächtem Grade sichtbar wird. Während diese Fermente in schwach alkalischen, neutralen und schwach sauren Lösungen rasch Achroodextrin und Zucker (Maltose) bilden, kommt es in Lösungen mit einem Gehalt von 0,06 bis 0,6% Salzsäure nur zur Bildung von löslicher Stärke und Erythrodextrin. Maltose scheint nur in minimalen Mengen gebildet zu werden. Nimmt man eine Spaltung der löslichen Stärke in Erythrodextrin und Maltose an, so müßten bei einem Molekulargewicht der löslichen Stärke von 9702[1] für 1 g Erythrodextrin nur 0,036 g Maltose entstehen, was mit den Verdauungsergebnissen im Einklang steht[2].

[1] *Centralblatt für Physiologie.* Bd. XII. Nr. 26.

[2] Biedermann fand im Raupendarm ebenfalls ein Ferment, welches, allerdings bei alkalischer Reaktion, die Spaltung der Stärke nur bis zum Erythrodextrin bewirkt, wobei ganz geringe Maltosemengen entstehen. Biedermann, *Pflügers Archiv.* Bd. LXXV. S. 46.

Die in den Versuchen verwendete Fermentmenge ist bei Anwendung saurer Lösungen durchaus nicht gleichgültig, da schwache Lösungen von Diastase durch weniger Salzsäure in ihrer Wirksamkeit gehemmt werden als starke. Da die Umwandlung im Hundemageninhalt bei starkem Säuregehalt vor sich geht, kann also die vorhandene Menge des diastatischen Fermentes nicht zu gering sein.

Versuch 1. 25 ccm 1%ige Stärkelösung, mit 0,02% HCl und etwas käuflicher Diastase versetzt, ergab nach 24 Stunden bei 40° Bildung von Erythrodextrin. Viel lösliche Stärke.

Versuch 2. 10 ccm 1%ige Stärkelösung, mit 0,1% HCl und etwas Diastase versetzt, ergab nach 24 Stunden bei 40° Bildung von Erythrodextrin.

Versuch 3. 10 ccm 1%ige Stärkelösung, mit 0,2% HCl und Diastase versetzt, zeigte nach 24 Stunden bei 40° Erythrodextrinbildung. In der Lösung entstand bei dieser und allen höheren Konzentrationen ein Niederschlag, wahrscheinlich von Diastase, welcher sich wie ein Nukleoproteid verhält und durch Salzsäure in der Kälte gefällt wird.

Versuch 4. 25 ccm 1% Stärkelösung von löslicher Stärke, mit 0,6% HCl und viel Diastase versetzt, ergab nach 24 Stunden bei 40° Erythrodextrin.

Versuch 5. 25 ccm 1%ige Stärkelösung, mit 0,519% HCl und Diastase versetzt, ergab nach 24 Stunden bei 40° keine Erythrodextrinbildung.

In allen Versuchen war durch Chloroformzusatz die Wirkung von Bakterien ausgeschlossen. Da in Versuch 5 keine Veränderung der Stärkelösung mehr konstatiert werden konnte, trotzdem in Versuch 4 noch eine 0,6%ige Salzsäure nicht gänzlich hemmend gewirkt hatte, so kann wohl 0,5%ige Salzsäure als Grenze angegeben werden, bei welcher Erythrodextrin noch als Stärke gebildet werden kann.

Eine andere als die oben beschriebene Umwandlung der Kohlehydrate findet im Hundemagen nicht statt, BRÜCKE[1] hatte bei seinen Versuchen stets große Mengen von Milchsäure gefunden und glaubte daher, daß durch Milchsäuregärung die Stärke hauptsächlich umgewandelt würde. Bei Darreichung von gekochtem Reis als Nahrung kommt es zu keiner erheblichen Milchsäurebildung. Auch für den Menschen ist es wohl sehr unwahrscheinlich, daß die Mischsäure, welche hauptsächlich eine halbe bis eine Stunde nach der Nahrungsaufnahme sich findet, von Bakterienwirkung herrührt, denn innerhalb dieser kurzen Zeit können sich genügende Bakterienmassen gar nicht bilden. Für den Hundemagensaft konnte das Fehlen eines milchsäurebildenden Fermentes durch Versuche nachgewiesen werden, da weder aus Stärke, noch aus Maltose, noch aus Traubenzucker, noch aus Milchzucker bei Chloroformzusatz durch Magensaft Milchsäure gebildet wurde.

Versuch 1. 25 ccm 1%ige Stärkelösung mit 5 ccm Hundemageninhalt mit etwas Chloroform 24 Stunden bei 40° digeriert, ergab keine Vermehrung

[1] *Wiener Sitzungsberichte*, Abtlg. III. 1872. S. 126.

des Säuregehaltes. Der Säuregehalt war vor und nach dem Digerieren gleich 0,04% HCl.

Versuch 2. 25 ccm 1%ige Maltoselösung mit 5 ccm Mageninhalt mit etwas Chloroform 24 Stunden bei 40° digeriert, ergab keine Säurebildung. Die Azidität war gleich 0,04% HCl vor und nach dem Versuch.

Versuch 3. 25 ccm 1% Traubenzuckerlösung mit 5 ccm Hundemageninhalt, 24 Stunden bei 40° digeriert, ergab keine Säurebildung. Die Azidität war gleich 0,04% HCl vor und nach dem Versuch.

Versuch 4. 25 ccm 1%ige Milchzuckerlösung mit 5 ccm Hundemagensaft 24 Stunden bei 40° unter Chloroformzusatz digeriert, ergab keine Vermehrung des Säuregehaltes.

Auf die Inversion des Rohrzuckers wirkt der Hundemagensaft nicht anders als Salzsäure von derselben Konzentration bei 40°. Zum Vergleich wurden 20 ccm 1%ige Rohrzuckerlösung mit 10 ccm Hundemagensaft[1], ferner 20 ccm (1%ige Rohrzuckerlösung) mit derselben Menge gleichstarker Salzsäure versetzt und bei 40° unter Chloroformzusatz digeriert. Nach 24 Stunden ergab die Polarisation keinen wesentlichen Unterschied in der Drehung der beiden Rohrzuckerlösungen.

Außer der Bildung von löslicher Stärke, von Erythrodextrin und von ganz geringen Maltosemengen durch ein diastatisches Ferment scheint also eine Veränderung der Kohlehydrate im Hundemagen nicht stattzufinden.

[1] Der Hundemagensaft drehte etwas nach links, aber unwesentlich.

Beiträge zur Kenntnis der Fermente.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Institutes zu Berlin.)

Erster Teil.

Die chemische Natur der Fermente.

Die Frage nach der chemischen Natur der Fermente ist trotz ihrer prinzipiellen Wichtigkeit erst in allerletzter Zeit ernsthafter in Angriff genommen worden. Wir dürfen erst dann hoffen, Fermente als chemische Individuen zu isolieren und ihre Konstitution zu bestimmen, wenn die Zugehörigkeit der Fermente zu einer bestimmten Gruppe von chemischen Stoffen nachgewiesen ist. Die Möglichkeit, daß die tierischen und pflanzlichen Fermente sich auf verschiedene Klassen von Stoffen verteilen, muß ja zugegeben werden, doch weist das gleichartige Verhalten der bisher bekannt gewordenen Fermente gegen chemische und physikalische Einflüsse auf eine nähere chemische Verwandtschaft und Gleichartigkeit in der Zusammensetzung hin. Obwohl keine zwingenden Beweise für die Eiweißnatur der Fermente bisher beigebracht worden sind, zweifeln heutzutage wohl nur wenige Forscher an der Tatsache, daß die Fermente zu den eiweißartigen Stoffen im weitesten Sinne gehören. L. DE JAGER[1] und ARTHUS[2] wollen die Fermente nicht als Stoffe oder chemische Individuen aufgefaßt wissen, sondern als physikalische Kräfte oder Zustände, wie der Magnetismus ein Zustand des Eisens ist, allein diese Auffassung hat sich keine Anerkennung zu verschaffen gewußt, und es bliebe ja selbst bei der Annahme dieser Hypothese noch immer Aufgabe der Wissenschaft, zu untersuchen, an welchen chemischen Zustand der Materie das Auftreten dieser problematischen Kräfte gebunden sein soll.

Die bisher bekannt gewordenen Analysen von möglichst rein dargestellten Fermenten, wie die von HÜFNER, SCHMITT, BARTH, LINTNER, DONATH und BULL[3], haben von der Eiweißzusammensetzung so abweichende Analysenzahlen ergeben, daß MORACZEWSKI[4] für die Diastase und wohl auch für das Invertin die Zugehörigkeit zu der Klasse der Eiweißkörper als widerlegt gelten lassen will.

---

[1] *Centralblatt f. med. Wissensch.* 1890.

[2] Elemente der physiologischen Chemie. Leipzig 1895.

[3] Ref. aus MORACZEWSKI, Über die Enzyme. *Pflügers Archiv.* Bd. LXIX. S. 34.

[4] A. a. O.

Moraczewski stellt die Ergebnisse der Analysen von Fermenten in folgender Tabelle zusammen:

C.	H.	N.	Asche	Ferment	Autor
43,6	6,7	14,0	0,88	Trypsin	Hüfner
48,8	7,13	14,16	1,2	Emulsin	August Schmitt
43,9	8,4	6,0	0,6	Invertin	M. Barth
46,6	7,3	10,4	1,0	Diastase	Litner
46,6	7,1	14,9	0,9	Pankreatin	—
43,9	6,9	9,5	0,6	Invertin	Donath
44,5	7,0	11,6	1,3	Emulsin	Bull

Wie man sieht, sind die Zahlen für C. und N. überall niedriger als ür Eiweißkörper; die Analysenzahlen des Invertin zeigen kaum noch eine Ähnlichkeit mit den Zahlen der Proteinsubstanzen.[1]

Moraczewski[2] hält die Enzyme für nichts anderes als für gewisse Spaltungsprodukte derjenigen Körper, auf welche sie spezifisch einwirken, und vergleicht ihre Rolle mit dem von Nernst entdeckten Einfluß von Neutralsalzen auf die Löslichkeit anderer Neutralsalze. Je nachdem die Fermente auf Eiweiß oder Kohlehydrate wirksam sind, sollen sie mehr oder weniger Stickstoffgehalt zeigen. Nach dieser Hypothese müßte also Diastase ein Zucker oder ein Polysaccharid sein, da ja andere Spaltungsprodukte der Stärke nicht bekannt sind. Die Unwahrscheinlichkeit einer solchen Hypothese braucht wohl nicht erst nachgewiesen zu werden, doch liefert ihre Aufstellung einen Beweis für das in neuerer Zeit wiederholt aufgetauchte Bestreben, die an Salzlösungen gewonnenen Forschungsresultate der physikalischen Chemie ohne weiteres auf die kompliziertesten Vorgänge des pflanzlichen oder tierischen Organismus zu übertragen.

Eine wesentliche Förderung hat die Frage nach der chemischen Natur der Fermente erst erfahren durch die Arbeiten von Pekelharing[3] und von Wróblewski[4]. Wróblewski zeigte, daß der größte Teil des bisher als Diastase bezeichneten Körpers aus einem unwirksamen Kohlehydrat besteht, so daß die Abweichung von einer prozentischen Zusammensetzung der Eiweißkörper in der Beimengung eines stickstoffreien Stoffes ihre genügende Erklärung findet. Der eigentliche diastatisch wirkende Eiweißkörper, den Wróblewski nicht völlig von dem anhängenden Kohlehydrat

[1] Prof. E. Salkowski hat mich autorisiert, an dieser Stelle mitzuteilen, daß sich nach seinen Beobachtungen die Analysenzahlen für das Barthsche Invertin durch eine konstante Beimengung von Hefegummi erklären.

[2] A. a. O.

[3] *Zeitschr. für physiologische Chemie.* Bd. XXII. S. 288.

[4] Ebenda. Bd. XXIV. S. 173.

befreien konnte, soll ein albumosen- oder peptonähnlicher Körper sein, dessen nähere Zusammensetzung allerdings noch völlig unbekannt geblieben ist.

Wróblewski spricht die Vermutung aus, daß wir die Fermente überhaupt aufzufassen haben als Proteosen oder Peptone, welche mit den Toxalbumosen vielleicht eine natürliche Gruppe bilden.

Pekelharing dagegen fand im Magensaft einen phosphorhaltigen Eiweißkörper, der als Spaltungsprodukt Xanthinbasen lieferte und von dem er sehr wahrscheinlich machen konnte, daß wir in ihm das eigentliche Pepsin zu erblicken haben. Pekelharings Ergebnisse stehen im Widerspruch mit den Analysen von Schoumow-Simanowski, der den Eiweißkörper im Hundemagen untersucht und phosphorfrei gefunden hatte, doch erklärt sich der Widerspruch durch den Befund von Pekelharing, daß durch Extraktion mit Alkohol das Pepsin phosphorfrei gewaschen werden könne. Obwohl Pekelharing kein Kohlehydrat als Spaltungsprodukt des Pepsins nachweisen konnte, nimmt er doch an, daß wir das Pepsin als Nukleoproteid aufzufassen haben, und es gelang ihm auch, nicht nur aus Magensaft, sondern auch aus sogenannten Pepsinpräparaten ein solches Nukleoproteid darzustellen und durch Fällung mit 0,02 %iger Salzsäure und durch Dialyse zu reinigen. Der Phosphorgehalt der Präparate schwankte zwischen 0,33 % und 1,33 %, was sich durch die leichte Spaltbarkeit des genuinen Pepsins erklären läßt. Die außerordentliche Wirksamkeit des Pekelharingschen Präparates, von dem 1/1000 mg sich noch wirksam erwies, machte es unwahrscheinlich, daß das eigentliche Ferment nur als Verunreinigung diesem Nukleoproteid beigemischt sein könne. Beim Erhitzen spaltet sich Pekelharings Pepsin in ein Nukleoproteid, das in Säuren unlöslich war, in eine phosphorhaltige und in kaltem Alkohol schwer, in warmem Alkohol leicht lösliche Substanz und in eine Albumose, die keine verdauende Fähigkeit besitzt, da ja die Pepsinwirkung beim Kochen vernichtet wird.

Daß die gekochte Pepsinlösung eine wirkliche Albumose enthielt, konnte Pekelharing beweisen, indem das Filtrat von Nukleoproteid durch Zusatz von Kochsalz und Essigsäure eine Opaleszenz ergab, die beim Kochen verschwand und in der Kälte wiederkehrte. Durch Sättigen der Lösung mit Ammonsulfat konnte die Albumose ausgefällt werden; sie erwies sich als leicht löslich in Wasser und gab starke Biuretreaktion.

Die von Pekelharing beschriebenen Spaltungsprodukte beweisen, daß wir es im Pepsin nicht mit einem einfachen Nukleoproteid, sondern mit einem noch viel komplizierter gebauten Eiweißkörper zu tun haben, dessen eines Spaltungsprodukt als eigentliches Nukleoproteid anzusehen ist, welches im unveränderten Magensaft mit einer Albumose und einem phosphorhaltigen Körper verbunden ist.

Faßt man die bisher bekannt gewordenen Tatsachen über die Natur der Fermente kurz zusammen, so ist von einem Ferment, dem Pepsin,

die Zugehörigkeit zur Gruppe der Nukleoproteide, von einem anderen Ferment, der Diastase, die Zugehörigkeit zur Gruppe der Proteosen behauptet worden, während die systematische Stellung aller übrigen Fermente gänzlich im Dunkeln geblieben ist und nicht einmal ihre Zugehörigkeit zur Gruppe der Eiweißsubstanzen wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Absolute Sicherheit über die wahre Natur der Fermente werden wir erst dann erhalten können, wenn es gelungen sein wird, aus wirksamen Bestandteilen fermentativ wirksame Substanzen synthetisch aufzubauen. Bis dahin sind wir auf Wahrscheinlichkeitsschlüsse in bezug auf die systematische Stellung der Fermente angewiesen, da wegen der Fähigkeit der Fermente, mit indifferenten Niederschlägen niedergerissen zu werden und in kleinsten Mengen bei genügender Zeitdauer jede beliebige Substanzmenge umzuwandeln, gegen jeden aus Fermentlösungen isolierten wirksamen Körper geltend gemacht werden kann, daß das eigentliche Ferment nur als Verunreinigung in ihm enthalten sein könne.

Eine Messung der quantitativen Wirksamkeit verschieden konzentrierter Fermentlösungen könnte uns nur dann einen Aufschluß über die Menge und die Art der wirksamen Substanz gewähren, wenn die Gesetze bekannt wären, nach denen mit zunehmender Fermentmenge die Wirksamkeit der Lösungen sich steigert. Bisher ist es aber der Forschung nicht gelungen in einwandsfreier Weise den Grad der Wirksamkeit einer Fermentlösung aus dem Gehalt an Ferment voraus zu berechnen und die Schwierigkeiten, welche in der Umwandlung der Fermente in unwirksame Modifikationen und in dem störenden Einfluß der Spaltungsprodukte gelegen sind, zu überwinden.

Trotz dieser Schwierigkeiten soll in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß wahrscheinlich die Fermente zur Gruppe der Nukleoproteide gehören, da es gelungen ist, in verschiedenen Fermentpräparaten ein Nukleoproteid nachzuweisen, nach dessen Ausfällung die Wirksamkeit der Lösungen vernichtet war, während der Niederschlag sich noch wirksam erwies. Der geringe Gehalt der sogenannten „reinen Fermente“ an Nukleoproteid und das übereinstimmende physikalische Verhalten von Nukleoproteiden und Fermenten machen es unwahrscheinlich, daß die wahren Fermente nur als Verunreinigung in den Nukleoproteidniederschlägen enthalten waren, wenn auch die Möglichkeit dieses Vorkommnisses sich nicht mit aller Sicherheit widerlegen läßt. Aus Lösungen von Präparaten von Diastase, Pepsin, Trypsin und Papoyotin konnte mit Ammoniumsulfat eine Substanz ausgesalzen werden, welche durch ihren Phosphorgehalt und durch die Abspaltung von Pentose und Alloxurbasen sich als echtes Nukleoproteid erweisen ließ. Aus oben erörterten Gründen wurde die Wirksamkeit der ausgewaschenen Niederschläge nur qualitativ, nicht quantitativ bestimmt. Für eine quantitative Bestimmung des Phosphors mit Aussicht auf gleichmäßige Ergebnisse sind die heutigen „reinen Fermentpräparate“ noch viel zu ungleichmäßig zusammengesetzt.

Untersuchung des Pepsins.

Von allen Fermenten bietet das Pepsin der Untersuchung am wenigsten Schwierigkeiten dar, da es durch PAWLOWS Methode der Scheinfütterung an ösophagotomierten Hunden möglich geworden ist, wasserklaren Magensaft ohne Beimengung von Speichel oder Nahrungsbestandteilen in genügenden Mengen zu erhalten, wobei anscheinend das Pepsin den einzigen Eiweißkörper der Flüssigkeit darstellt[1].

Der frische Magensaft des Hundes enthält nur einen Eiweißkörper, der durch Sättigung des Magensaftes mit Kochsalz quantitativ ausgefällt wird. Das Filtrat zeigt keine Spur von Pepsinwirkung, Nach einigem Stehen treten im Magensaft dagegen albumosen- oder peptonartige Körper auf, welche bei der Fällung mit $(NH_4)_2 SO_4$ in das Filtrat übergehen, aber ebenfalls keine verdauende Einwirkung auf Eiweißkörper ausüben. Wie PEKELHARING[2] gezeigt hat, spalten sich diese Eiweißstoffe in erheblicher Menge schon beim Erhitzen des frischen Magensaftes aus dem Pepsin ab. Wie später gezeigt werden soll, erscheinen Proteosen als Spaltungsprodukte fast aller Fermente aufzutreten, ohne daß ihnen selber fermentative Wirkung zukäme.

Entgegen den Angaben von PEKELHARING enthält der Hundemagensaft keinen durch Kochen fällbaren Eiweißkörper. Wohl erhält man beim Kochen des frischen Magensaftes eine flockige Fällung, aber diese Fällung wird durch die Salzsäure des Magensaftes in der Hitze bewirkt, nicht durch die Siedehitze allein. Neutralisiert man Hundemagensaft, so bleibt er klar und zeigt beim Kochen nicht einmal eine Trübung. Dies ist wohl ein Beweis dafür, daß nicht die hohe Temperatur, sondern die kochende Salzsäure des Magensaftes die Ausfällung des Eiweißkörpers bewirkt hat. Auch in dieser Beziehung erweist sich das Pepsin als identisch mit anderen Nukleoproteiden, welche in neutraler Lösung durch Siedehitze nicht gefällt werden.

Die Nukleoproteidnatur des Pepsins konnte durch Auffindung der drei für Nukleinsubstanzen charakteristischen Spaltungsprodukte: der Phosphorsäure, der Xanthinbasen und einer Kohlehydratgruppe, sichergestellt werden Um positive Resultate zu erhalten, ist es nötig, in jedem Falle größere Mengen Magensaft zu verwenden, da der Gehalt des Magensaftes an festen Stoffen im Durchschnitt nur 27 pro Tausend, an Nukleoproteid noch nicht 5 pro Tausend beträgt.

Der aus dem PAWLOWschen Institut stammende Hundemagensaft[3] war

[1] Solcher Magensaft ist in Petersburg in Apotheken käuflich zu haben. Ein von mir untersuchtes Präparat verdanke ich der Güte des Herrn Dr. v. WALTHER, dem ich an dieser Stelle dafür meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

[2] PEKELHARING, a. a. O.

[3] Der Magensaft war bereits etwa 14 Tage alt. Als zufälligen Befund enthielt er relativ beträchtliche Mengen Kupfer, welches wohl von der neusilbernen Magenkanüle der Hunde herzuleiten ist.

eine wasserhelle Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 1,004 bei 16° C im Geschmack nicht von einer gleichstarken reinen Salzsäure zu unterscheiden. Die Titration ergab einen Säuregehalt gleich 0,577 % HCl. Der Gefrierpunkt des Magensaftes lag bei 0,61°, die Gefrierpunktserniedrigung war also fast genau übereinstimmend mit der einer 0,577 %igen HCl. Aus dieser Tatsache kann mit Sicherheit gefolgert werden, daß die Salzsäure nicht in einer chemischen Verbindung mit Pepsin im Magensaft enthalten ist, ein Umstand, der für die Frage nach der chemischen Natur des Pepsins von großer Bedeutung ist. Nach ARTHUS soll der Magensaft keine freie Salzsäure, sondern nur saure organische Verbindungen enthalten, welche Stärke nicht in Dextrin und Zucker zerlegen, wenig energisch auf Rohrzucker einwirken und bei Siedehitze und im luftleeren Raum nicht zerlegbar sein sollen. Es mußte also untersucht werden, ob das „Pepsin" als eine salzsäurehaltige, organische Verbindung aufzufassen sei. Die Salzsäure des Hundemagensaftes wandelte aber Stärke beim Kochen in Zucker und Dextrin um, wirkte auf Rohrzucker nicht merklich anders als gleichstarke, wässerige Salzsäure und verdampfte beim Eindicken des Magensaftes, so daß bei gleichzeitiger Berücksichtigung der hohen Gefrierpunktserniedrigung es wohl als ausgeschlossen gelten kann, daß das Pepsin chemisch gebundene Salzsäure in seinem Molekül enthält. Das durch Ausfällen mit Eisessig aus dem Magensaft gewonnene Nukleoproteid ergab nach langem Auswaschen mit Eisessig und Veraschen mit Soda und Salpeter deutliche Phosphorreaktion mit molybdänsaurem Ammoniak. Nach Lösen in Natronlauge und anhaltendem Kochen mit konzentrierter Salzsäure gab ein Teil beim Kochen mit Phlorogluzin kirschrote Färbung, ein anderer Teil nach dem Übersättigen mit Ammoniak auf dem Wasserbade durch Silbernitrat flockige Fällung der Alloxursilberverbindungen.

Da die Rotfärbung beim Kochen mit Phlorogluzin und Salzsäure noch nicht strikt beweisend erscheint für die Anwesenheit einer Pentose im Molekül, so wurde ein Teil des Präparates nach der von SALKOWSKI und BLUMENTHAL angegebenen Form der Orzinreaktion auf Pentose untersucht. Das aus etwa 150 ccm Magensaft ausgefällte Pepsin gab nach Kochen mit Orzin und Salzsäure und Ausschütteln mit Amylalkohol Grünfärbung des Amylalkohols und bei Prüfung mit dem Spektroskop die für Pentose charakteristischen Absorptionsstreifen.

Da die Menge des zur Verfügung stehenden Hundemagensaftes nur für eine Orzinprobe ausreichte, so mußte an käuflichen, wirksamen Pepsinpräparaten das Vorhandensein einer Pentosenpruppe im Pepsinmolekül bei den negativen Befunden von PEKELHARING durch mehrfache Versuche sichergestellt werden. Ein schneeweißes, wasserlösliches Pepsin aus der Fabrik von Riedel, angeblich frei von Kohlehydraten, zeigte in Mengen von etwa 0,2 g positiven Ausfall der Orzinreaktion nach der Ausschüttelung

mit Amylalkohol. Daß nicht etwa beigemengte Pentose den positiven Ausfall der Reaktion bewirkte, konnte sichergestellt werden, da auch nach der Fällung mit Ammoniumsulfat und Auswaschen mit Ammoniumsulfatlösung die Resultate sich nicht änderten. Das Präparat war nicht frei von Kohlehydraten, da es Fehlingsche Lösung äußerst stark reduzierte.

Unter dem Namen Finzelbergs Pepsin kommt ein sehr wirksames, aber in Wasser unlösliches Präparat in den Handel, das allerdings zum größten Teil aus Milchzucker besteht. Ein solches Präparat, das durch mehrfaches Auswaschen von jeder Spur von anhängendem Kohlehydrat befreit worden war, wurde mir von Prof. Salkowski gütigst überlassen. Das Präparat reduzierte nicht Fehlingsche Lösung, enthielt also kein Kohlehydrat, dagegen gab etwa 0,1 g positiven Ausfall der Orzinreaktion.

Nach den oben mitgeteilten Versuchen kann es nicht zweifelhaft erscheinen, daß aus dem Nukleoproteid des Magensaftes ein Kohlehydrat (Pentose) sich abspalten läßt. Allerdings erfordert das Pepsin ein ganz besonders anhaltendes Kochen mit konzentrierter Salzsäure zum Nachweis der Pentose. Der negative Befund von Pekelharing erklärt sich wohl aus der festen Bindung der Kohlehydratgruppe im Pepsin, auch prüfte er anscheinend nach Kochen des Pepsins mit verdünnter Schwefelsäure nur auf etwaige Reduktion, so daß ihm Spuren von Pentose leicht entgehen konnten.

Wenn auch noch keineswegs für alle Nukleoproteide ein Gehalt an organisch gebundenem Eisen als charakteristisch nachgewiesen ist, ist es doch bemerkenswert, daß in allen untersuchten Fermenten ein Gehalt an organisch gebundenem Eisen nachgewiesen werden konnte. C. Schmidt hatte bei Veraschung des Magensaftes einen Gehalt von 0,1 pro Tausend phosphorsauren Eisens festgestellt. Es leuchtet ein, daß bei Veraschung eines eisenhaltigen Nukleoproteides Eisenphosphat in der Asche sich finden muß. Der Eisengehalt des Pepsins scheint nicht hoch zu sein, doch gibt 0,5 g durch Ausfällen mit $(NH_4)_2SO_4$ gereinigtes Pepsin eine deutliche Bildung von Berlinerblau.

Die farbigen Reaktionen der Eiweißkörper geben das Pepsin aus Magensaft und des aus verschiedenen Handelspräparaten in gleicher Weise. Magensaft vom Hund gibt beim Kochen mit konzentrierter Salpetersäure gelbe Flocken, die auf NH_3-Zusatz orangefarben werden, also ist der Ausfall der Xanthoproteinreaktion positiv. Auch die Millonsche und die Liebermannsche Farbenreaktion kann schon mit Magensaft erhalten werden.

Gegen einige Fällungsreagentien der Eiweißkörper verhält sich das Nukleoproteid des Magensaftes merkwürdig resistent; von Gerbsäure, von Alkohol, von Jodkaliumquecksilber und Jodkaliumwismuth mit starker Salzsäure, auch von Phosphorwolfransäure und Phosphormolybdänsäure wird es leicht gefällt, dagegen erzeugen Esbachs Reagens, Sublimat und konzentrierte Salzsäure nur leichte Trübung, während Eisessig im Überschuß sofortige flockige Fällung hervorruft.

Schon durch seine Löslichkeit in Salzsäure, in der das Pepsin bei 0,02% ein Minimum der Löslichkeit besitzt, zeichnet es sich vor allen bekannten Nukleoproteiden aus, die sämtlich durch Salzsäure in der Kälte gefällt werden. Es ist oben bereits darauf hingewiesen, daß das Pepsin eine bedeutend kompliziertere Zusammensetzung hat als die bekannten Nukleoproteide und daß PEKELHARING als Spaltungsprodukt des Pepsins ein in Salzsäure unlösliches Nukleoproteid nachgewiesen hat. Im Einklang mit den obigen Befunden steht die Tatsache, daß alle neueren Untersuchungen der chemischen Zusammensetzung des Tierkörpers nicht Eiweißstoffe im chemischen Sinne, sondern viel kompliziertere Verbindungen als Bausteine in den Zellen und Geweben nachgewiesen haben[1].

Fassen wir die Ergebnisse der Untersuchung von reinem Magensaft und von Pepsinpräparaten zusammen, so ließ sich in beiden ein durch Ammoniumsulfat aussalzbarer, proteolytisch wirkender Stoff nachweisen, der nach Fällung und Farbenrektion sich als eiweißartiger Körper dokumentierte und der durch den Nachweis von Phosphorsäure, Xanthinbasen, Kohlehydrat (Pentose) und Eisen als zur Klasse der Nukleoproteide gehörig erkannt wurde. Ob wir in ihm das eigentliche Ferment (Pepsin) zu erblicken haben, bedarf noch weiterer Beweise.

Untersuchung der Diastase.

Von allen Fermenten ist die Diastase am eingehendsten auf ihre chemische Natur hin geprüft worden. Die älteren Analysen hatten, wie oben bereits erwähnt, einen so geringen Stickstoffgehalt der wirksamen Diastasepräparate ergeben, daß die Meinung aufkommen konnte, daß die Diastase in ihrer Zusammensetzung den Kohlehydraten, gegen welche sie wirksam ist, ähneln solle. In einer eingehenden Arbeit stellte WRÓBLEWSKI[2] fest, daß die Diastasepräparate zum allergrößten Teil aus unwirksamen Kohlehydraten bestehen, wodurch der geringe Stickstoffgehalt der Präparate erklärt erscheint; als eigentliches „diastatisches Ferment" betrachtet er dagegen einen von ihm mit Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure aus Diastaselösungen ausgefällten Eiweißkörper, der den Proteosen oder Peptonen nahe stehen soll. Bei der außerordentlichen Wichtigkeit, welche eine Bestätigung der Resultate von WRÓBLEWSKI gehabt hätte, mögen hier die Ergebnisse seiner Untersuchung in Kürze wiederholt werden. Mit BRÜCKES Reagens fällte er aus Diastaselösungen einen Eiweißkörper, der durch Ag_2CO_3 von Jod und Quecksilber, durch Einleiten von H_2S möglichst von Silber befreit wurde. Da das Silber nicht quantitativ entfernt werden konnte, erhielt er eine schwärzliche Lösung, welche Stärke verzuckerte, die Biuretreaktion undeutlich, die MILLONsche und Xanthoproteinreaktion dagegen

[1] J. SOSNOWSKI, *Centralblatt für Physiologie*, 1899, Nr. II, S. 267.

[2] *Zeitschrift für physiologische Chemie.* Bd. XXIV. S. 173.

deutlich ergab. Des Silbergehaltes wegen wurde die ausgefällte Substanz, welche von Wróblewski für das eigentliche Ferment gehalten wurde, nicht analysiert, doch sollen folgende Eigenschaften die Diastase charakterisieren: Beim Kochen werden Lösungen von Diastase nicht koaguliert, durch Essigsäure in der Wärme und in der Kälte nicht gefällt, durch schwache Salzsäure erst beim Kochen, durch starke Salzsäure schon in der Kälte gefällt. Gute Fällungsreagentien für Diastase sollen sein $MgSO_4 (NH_4)_2 SO_4$, Tannin, starker Alkohol, Brückes Reagens, Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure; durch Essigsäure und Ferrozyankalium, durch Sublimat und durch Salpetersäure soll nur Trübung in Diastaselösungen hervorgerufen werden, Bleizucker ohne Einfluß sein. Durch Pepsin in saurer Lösung wurde Diastase zerstört, durch Trypsin in alkalischer Lösung nicht angegriffen. Im Wasser war die „Diastase" nicht eigentlich löslich, sondern sie quoll nur und bildete opalisierende Lösungen. Den Hauptbestandteil der Diastasepräparate sollte ein fermentativ unwirksames Araban, d. h. ein Polysaccharid der Arabinose, darstellen, welches im Filtrat nach Ausfällung der Diastase mit Brückes Reagens zurückbleibt, durch seine Fällbarkeit durch starken Alkohol, Magnesiumsulfat und Ammoniumsulfat ausgezeichnet ist und beim Kochen mit starken Säuren quantitativ in Arabinose zerfällt.

Schon nach den Ergebnissen der Arbeit von Wróblewski erscheint es nicht sehr wahrscheinlich, daß der beschriebene Eiweißkörper zur Gruppe der Albumosen zu rechnen sei, da die Diastase nicht in den geringsten Spuren dialysiert, in Wasser nicht löslich ist und das Hauptkennzeichen der eigentlichen Albumosen, nämlich das Auftreten von Niederschlägen, die sich beim Erhitzen lösen, beim Erkalten wieder ausfallen, fehlt. Dagegen wurde in mehreren Diastasepräparaten verschiedener Herkunft vom Verfasser ein Nukleoproteid gefunden, welches in allen wesentlichen Punkten mit dem im Magensaft gefundenen Nukleoproteid übereinstimmte, sich dagegen in seinen Eigenschaften von dem von Wróblewski beschriebenen Eiweißkörper unterschied. Da es gelang, das Nukleoproteid in wirksamer Form aus Diastaselösungen auszufällen durch Sättigung der Lösung mit Kochsalz und Ansäuren mit kochsalzgesättigter Essigsäure, ist es wahrscheinlich, daß wir dieses Nukleoproteid als eigentliches Ferment aufzufassen haben, zumal durch Ausfällen des Nukleoproteides die Lösung ihrer diastatischen Fähigkeit beraubt ist.

Schon früher ist der Gehalt der Asche der wirksamen Fermentpräparate an phosphorsaurem Kalk aufgefallen, so daß die Meinung entstehen konnte, daß der phosphorsaure Kalk in irgend einer Weise bei der Fermentwirkung beteiligt sein müsse. Es leuchtet aber ein, daß auch Nukleoproteide bei Gegenwart von Kalk phosphorsauren Kalk in der Asche zurücklassen müssen. Es zeigte sich auch, daß sämtliche Diastasepräparate beim Aussalzen mit Kochsalz und Essigsäure einen Niederschlag lieferten, der nach

dem Auswaschen mit 2 Litern 15 %iger Salzsäure nach der Veraschung deutliche Phosphorreaktion mit Ammoniummolybdat ergab. Dieser oftmals wiederholte Versuch beweist wohl die Anwesenheit von organisch gebundenem Phosphor in den untersuchten Präparaten, aber noch nicht die Anwesenheit eines Nukleoproteides. Durch den Nachweis von Alloxurbasen, von Pentose und von Eisen konnte aber sehr wahrscheinlich gemacht werden, daß wir es hier mit einem dem Pepsin sehr ähnlichen Körper zu tun haben, zumal auch das Verhalten gegen Fällungsreagentien Ähnlichkeit aufwies.

Während Wróblewski Diastase durch Essigsäure weder in der Kälte noch in der Wärme fällbar sein läßt, ergaben klar filtrierte Lösungen von Diastase (Riedel), die etwa 1 g Substanz in 50 ccm 0,05% Sodalösung enthielten, bei Zusatz von Essigsäure deutliche Trübung, während sich beim Kochen mit Essigsäure ein Eiweißkörper in Flocken abschied.

Beim Kochen in neutraler Lösung koaguliert die Diastase so wenig wie das Pepsin. In den Fällungsreaktionen unterschied sich die Diastase vom Pepsin nur durch ihre leichtere Fällbarkeit, durch starke Salzsäure in der Kälte, während sie durch starken Alkohol, Tannin, Brückes Reagens, Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure, durch Magnesiumsulfat und Ammoniumsulfat wie das Pepsin in Flocken ausgefüllt wurde. Wie das Pepsin zeigt auch die Diastase bei Zusatz von Esbachs Reagens, von Ferrozyankalium und Essigsäure, von Salpetersäure bei genügendem Kochsalzzusatz und von Sublimat nur Trübung, nicht flockige Fällung, und wie das Pepsin bildet die durch HCl ausgefüllte Diastase beim Absaugen der Lösungen kolloide, geleeartige Niederschläge auf dem Filter, welche das Filter verstopfen und ein völliges Absaugen der Flüssigkeit unmöglich machen. Wohl jedem, der sich mit der Darstellung und Reinigung von Nukleoproteiden befaßt hat, wird dieser physikalische Zustand der Nukleoproteidniederschläge als charakteristisch aufgefallen sein.

Die Untersuchung der Diastase auf die Spaltungsprodukte der Nukleinsubstanzen wurde nach der von A. Neumann[1] angegebenen Vorschrift ausführt. Etwa 1 g Substanz wurde in Natronlauge gelöst, wobei schon in der Kälte eine leibhafte Gelbfärbung eintrat, welche beim Kochen dunkler wurde. Bei Zusatz von konzentrierter Salzsäure schied sich ein Niederschlag ab, der nur durch anhaltendes Erhitzen mit reichlichen Mengen HCl gelöst werden konnte. Ein Teil der Lösung gab beim Erhitzen mit Phlorogluzin lebhafte Kirschrotfärbung, ein anderer nach dem Übersättigen mit Ammoniak nach Zusatz von Silbernitrat beim Erhitzen auf dem Wasserbade flockige Fällung der Alloxursilberverbindungen. Beim Kochen der Diastase mit Orzin und Salzsäure und Ausschütteln mit Amylalkohol ging eine Substanz in den Amyalkohol über, welche die für die Anwesenheit von Pentose charakteristischen Absorptionstreifen spektroskopisch erkennen ließ. Wegen

[1] *Dies Archiv.* 1898. Physiol. Abtlg. S. 374.

der Möglichkeit der Verunreinigung der Diastase, auch nach dem Ausfällen mit Essigsäure, mit einen Araban darf allerdings auf den Nachweis einer Kohlehydratgruppe im Diastasemolekül nicht allzuviel Gewicht gelegt werden, da ja die Schwierigkeiten der quantitativen Glycogenbestimmungen genügend gezeigt haben, wie schwer es ist, kolloide Kohlehydrate und Eiweißkörper vollständig voneinander zu trennen. Wenn aber auch die Möglichkeit des Vorkommens eines stickstoffreien Arabans in Diastasepräparaten nicht geleugnet werden soll, machte doch die weitere Untersuchung es unwahrscheinlich, daß ein solches Araban einen wesentlichen Bestandteil des untersuchten Diastasepräparates (von Riedel) ausmachen könne. Der Gehalt der Diastase an Nukleoproteid war sehr gering, so daß aus 100 g Diastase nur 0,76 g durch Essigsäure und Kochsalz ausgefällt wurden, und dieser Umstand erklärt wohl auch genügend die dem Speichel gegenüber so geringe Wirksamkeit der meisten Diastasepräparate, da ja bei Verwendung von 0,1 g des Präparates noch nicht 1 mg wirksamer Substanz zur Anwendung gelangt. Die Lösung von 2 g Diastase (Riedel) in 100 ccm Wasser drehte die Ebene des polarisierten Lichtes so stark nach rechts wie eine 3,8%ige Traubenzuckerlösung, während das Araban nach Wróblewski eine sehr starke Linksdrehung bewirkt. Beim Kochen der enteiweißten Diastaselösung mit Phenylhydraz in und Essigsäure schied sich während des Erhitzens ein Osazon ab, welches den Schmelzpunkt 214 bis 218° nach mehrmaligem Umkrystallisieren aufwies, also jedenfalls kein Pentosazon darstellen konnte. Eine Analyse[1] ergab einen Stickstoffgehalt von 15,99%, während sich für Glycosazon 15,68% berechnen. Die Menge des gebildeten Osazons bewies, daß der größte Teil der Diastase (Riedel) aus Traubenzucker bestehen mußte. In einem Diastasepräparat von Merck dagegen ließ sich ein Pentosenreaktion liefernder Bestandteil in größerer Menge nachweisen, welcher aber beim Ausfällen der Diastase durch Sättigen mit Kochsalz bei Zusatz von Essigsäure in Lösung blieb, so daß die abfiltrierte Flüssigkeit, mit Salzsäure und Orzin oder Phloragluzin gekocht, deutliche Pentosenreaktion erkennen ließ.

Selbst wenn man wegen der Anwesenheit eines Arabans den Nachweis der Pentosengruppe im Molekül der Diastase noch für zweifelhaft hält, haben die vorliegenden Untersuchungen doch das Vorkommen eines Nukleoproteides in Diastasepräparaten bewiesen, in denen kein anderer Eiweißkörper nachgewiesen werden konnte, dem die Fermentwirkung hätte zugeschrieben werden können. Es ist wenig glaublich, daß das Nukleoproteid nur einen unwesentlichen zufälligen Befund in den Diastasepräparaten darstellen soll.

Die Anwesenheit von Alkalialbuminat in den Diastaselösungen mußte ausgeschlossen erscheinen, weil beim Neutralisieren der Diastaselösungen

[1] Für Ausführung dieser Analyse bin ich Herrn Neuberg, Assistent am chemischen Laboratorium des pathalogischen Institutes, zu Dank verpflichtet.

mit Essigsäure kein Niederschlag und keine Trübung entstand, die Anwesenheit von Globulinen, welche ebenfalls durch Essigsäure ausgefällt sein konnten, war widerlegt durch den Umstand, daß Diastaselösungen beim Dialysieren gegen destilliertes Wasser keinen Eiweißkörper ausfallen ließen. Das Filtrat der Essigsäure-Kochsalzfällung gab weder Xanthoprotein- noch Millonsche Reaktion, so daß tatsächlich das Nukleoproteid der einzige Eiweißkörper der Diastasepräparate zu sein schien.

Die äußerst schwache Albumosenbiuretreaktion von Diastaselösungen ist sehr wahrscheinlich bedingt durch eine Zerlegung des Diastasemoleküls durch starke Alkalien, wobei, wie bei so vielen Nukleoproteiden und bei dem Pepsin, eine Albumose abgespalten wird. Schon durch ganz geringe Spuren von freier Natronlauge wird die Diastase zerstört und unwirksam, während ganz schwach saure Lösungen einen konservierenden und befördernden Einfluß auf die Diastase ausüben. Unter diesen Umständen kann wohl kaum die schwache Rosafärbung bei der Biuretreaktion als vollgültiger Beweis für die Albumosennatur des Fermentes „Diastase" angesehen werden.

Kurz zusammengefaßt ergab die Untersuchung von Diastasepräparaten das Vorhandensein eines Nukleoproteides, welches durch seinen Gehalt an Phosphor, Eisen, Pentose und Alloxurbasen charakterisiert ist. Dieses Nukleoproteid konnte in wirksamer Form aus den Diastaselösungen ausgefällt und von anhängenden Kohlehydraten gereinigt werden durch Sättigen der neutralen Lösung mit Kochsalz und durch nachträgliches Ansäuern mit kochsalzgesättigter Essigsäure. Das Kochsalz scheint dabei einen schützenden Einfluß auf die Diastase auszuüben, da ohne Salzzusatz Diastase durch Essigsäure zerstört wird. Außer diesem Nukleoproteid war kein anderer Eiweißkörper in wirksamen Diastaselösungen gefunden worden.

Untersuchung von Papayotin (Riedel) und Pankreatinum (Riedel).

Um stete Wiederholungen zu vermeiden, möge hier nur kurz berichtet werden, daß in Präparaten von Papayotin und Pankreatin ebenfalls durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat das Vorhandensein von eisenhaltigen Nukleoproteiden konstatiert werden konnte. Die Darstellung der Spaltungsprodukte, Phosphorsäure, Pentose, Alloxurbasen, geschah in derselben Weise wie bei der Untersuchung des Pepsins und der Diastase. Auch für diese Präparate muß der zwingende Beweis für die Fermentnatur der dargestellten Nukleoproteide trotz ihrer konstatierten Wirksamkeit erst noch erbracht werden.

Zusammenfassung der Resultate.

Das Auffinden von Nukleoproteiden in Präparaten von Pepsin, Diastase, Papayotin und Pankreatin macht die Zugehörigkeit der Fermente zur Gruppe der Nukleoproteide wahrscheinlich, doch sind anscheinend die Fermente

noch komplizierter zusammengesetzt wie die näher bekannten Nukleoproteide. Durch das physikalische Verhalten der ausgefällten Nukleoproteide scheint unter der obigen Annahme die bekannte Fähigkeit der Fermente, mit indifferenten Niederschlägen niedergerissen zu werden, hinreichend erklärt. Albumosenähnliche Körper scheinen als Spaltungsprodukte verschiedener Fermente aufzutreten, ohne daß bisher ein Beweis für die fermentative Wirksamkeit solcher Albumosen beigebracht worden wäre.

Über die bei der Resorption der Nahrung in Betracht kommenden Kräfte.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Berlin.)

Die Resorption der Nahrung ist bei Pflanzen und Tieren, bei dem einfachsten Lebewesen und dem höchst entwickelten Organismus ein so verwickelter Vorgang, daß wir uns nicht wundern dürfen, wenn die Ansichten über die in Betracht kommenden Kräfte im Laufe der Zeit mannigfaltige Wandlungen erfahren haben. Die erste bekannte Theorie über die Wege, welche die Nahrung nach ihrem Eintritt in den Tierkörper einschlägt, stammt wohl von ERISISTRATUS, welcher zuerst die Chylusgefäße zur Zeit der Resorption mit milchweißem Chylus gefüllt sah. Er nahm an, daß die resorbierte Nahrung zur Leber geleitet werde und dort in Blut sich umwandele, um von da aus im ganzen Körper verteilt zu werden. Mit der weiteren Kenntnis des anatomischen Verlaufes der Chyluswege befestigte sich die Ansicht immer mehr, daß die im Darm aufgenommenen Nahrungsstoffe durch die mesenterialen Chyluswege in den Ductus thoracicus und durch diesen in das Venensystem geleitet werden. Auch über die Kräfte, welche die Nahrung vom Darmlumen in das Lymphgefäßsystem befördern, konnte man sich eine Vorstellung machen, als von DUTROCHET die Erscheinungen der Diosmose an toten Membranen studiert waren. Man glaubte jetzt, daß die Nahrungsbestandteile durch Osmose in den Anfang der Chyluswege gelangten und sah den Zweck der Verdauung darin, die aufgenommene Nahrung in leicht diffusible Verbindungen umzuwandeln. Hauptsächlich durch BRÜCKES Untersuchungen wurde nun in der glatten Muskulatur der Darmzotten ein zweiter Mechanismus aufgedeckt, welcher der Resorption des Darminhaltes dient. BRÜCKE zeigte, daß die Zotten, wenigstens beim Hund, wie ein kleines Pumpwerk fungieren, welche bei ihrer Zusammenziehung ihren Inhalt in die Chylusgefäße befördern, bei ihrer Ausdehnung aber Darminhalt ansaugen, da der Rücktritt des hinausbeförderten Chylus durch die Klappen in den Chylusgefäßen der Darmwand verhindert wird. Damit war eine zweite von den Gesetzen der Diffusion ganz unabhängige Kraft, nämlich ein Filtrationsdruck, bekanntgeworden, was hier besonders hervorgehoben werden soll, da seit HEIDENHAIN fast alle neueren Forscher, welche über Resorption im Darm gearbeitet haben, diesen Faktor bei der Diskussion der in Betracht kommenden Kräfte vollständig ignoriert haben. Allmählich wurden aber immer mehr Tatsachen bekannt, welche die Resorption des Darminhaltes in die Lymphgefäße zweifelhaft erscheinen ließen,

die Rolle der Blutgefäße bei der Aufsaugung in den Vordergrund schoben, so daß schließlich die Ansicht die herrschende wurde — und sie ist es bis heute geblieben —, daß die Chylusgefäße nur mit der Fettresorption etwas zu tun hätten, daß die Aufsaugung der Kohlehydrate, der Eiweißkörper, der Salze und des Wassers nur durch die Blutgefäße geschehen solle. Weil diese Substanzen bei der Resorption nicht in nachweisbar vermehrter Menge im Ductus thoracicus gefunden werden konnten, schloß man, daß die ersten Lymphwege bei der Resorption ganz unbeteiligt seien, und so finden wir denn in den neuesten Lehrbüchern der Physiologie fast überall die Ansicht ausgesprochen, daß wir über die bei der Resorption tätigen Kräfte so gut wie gar keine Kenntnis hätten. So schreibt z. B. NEUMEISTER (120) in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie: „Die Resorptionswege sämtlicher in den Flüssigkeiten des Darmtraktes gelöster Nährstoffe sind die Blutkapillaren der Darmwand, in welche die Proteinstoffe oder deren Verdauungsprodukte, die einfachen Zucker sowie die Salze durch unbekannte Vorgänge nach dem Passieren der Darmepithelien hinein gelangen, um weiterhin der Pfortader zuzuströmen."

Dieser Satz gibt die Anschauungen wieder, wie sie in vielen Lehrbüchern der Physiologie zu finden sind, seit HEIDENHAIN (31, 47, 53, 65) in einer Reihe von eingehenden Arbeiten den Nachweis zu führen gesucht hat, daß die Aufsaugung unabhängig von den Gesetzen der Osmose vor sich gehe, wie er meint, durch unbekannte Kräfte, welche allein in den Darmepithelien ihren Sitz haben; nach Abtötung des lebendigen Protoplasmas in der Darmwand sollen die Gesetze des Osmose wieder rein in Erscheinung treten. Da wir uns über die von HEIDENHAIN supponierten Lebenseigenschaften der Zellen, welche unabhängig von den Gesetzen der Osmose sein sollen, keine Vorstellung bilden können und bei seiner Art der Darstellung der ganze in den Chylusgefäßen der Zotten und deren Muskulatur gegebene Apparat nutzlos erscheint, weil ja nichts oder fast nichts vom Darminhalt in die Chylusgefäße gelangen soll, so scheint sich für das Gebiet der Resorption der pessimistische Ausspruch BUNGES rechtfertigen zu sollen: „Je eingehender, vielseitiger, gründlicher wir die Lebenserscheinungen zu erforschen streben, desto mehr kommen wir zu der Einsicht, daß Vorgänge, die wir bereits geglaubt hatten physikalisch und chemisch erklären zu können, weit verwickelterer Natur sind und vorläufig jeder mechanischen Erklärung spotten." In Wahrheit aber sind wir nicht so weit davon entfernt, die Resorptionsvorgänge zu verstehen, wie HEIDENHAIN meinte, und ihm gegenüber hat HAMBURGER[1] (27, 27a, 29. 32, 64, 102) in einer Reihe von Resorptionsversuchen an toten Tieren schon nachgewiesen, daß die Resorption aus dem Darmkanal nicht allein durch unbekannte Lebenskräfte im Darmepithel zu erklären ist. Die Darstellung HAMBURGERS, der die

[1] Siehe TIGERSTEDT, *Lehrbuch der Physiologie*, Leipzig. 1897. S. 284.

Resorption von Flüssigkeiten aus dem Darmrohr nach einem rein physikalischen Gesichtspunkt erklären will, ist kurz folgende: Durch molekulare Imbibition wird ein Teil der Flüssigkeiten in die Darmepithelien aufgenommen; dann setzt die Flüssigkeit durch kapillare Imbibition ihren Weg durch die Bindegewebsspalten der Schleimhaut fort und wird zu einem kleinen Teil mit dem Lymphstrom mitgeführt. Größtenteils aber werde sie durch molekulare Imbibition in die Kittsubstanz des Kapillarendothels oder in die Endothelzellen selbst aufgenommen, um durch kapillare Imbibition in die Haargefäße hinüberzugehen. Hierbei spielt der intestinale Druck eine sehr wesentliche Rolle, denn wenn man den intestinalen Druck auf Null sinken läßt, hört die Darmresorption auf. Als Stütze dieser Auffassung führt er an, daß hypertonische Kochsalzlösungen und isotonisches Serum vom toten Darm resorbiert wird. Weil aber HEIDENHAIN nachweisen konnte, daß die Resorption am toten Darm langsamer vor sich geht als am lebenden, haben die Anschauungen HEIDENHAINS über die in seinen gesamten Versuchen den oben beschriebenen Filtrationsdruck, der durch Kontraktion der Zottenmuskulatur hervorgebracht wird, überhaupt nicht in Betracht zieht, sehen wir in den Versuchen HAMBURGERS wieder einen physikalischen Druck als maßgebenden Faktor auftreten. Es ist nun klar, daß bei Diskussion eines von mehreren Faktoren beherrschten Vorganges, wie es die Aufsaugung im Darm darstellt, es zu völlig unbefriedigenden Resultaten führen muß, wenn man nur den einen Faktor berücksichtigt, wie HEIDENHAIN es tat, als er bei seinen sämtlichen Versuchen nur die Gesetze der Osmose und die im Darmepithel tätigen Kräfte in Rechnung zog, eine etwaige mechanische Ansaugung in die Lymphgefäße ganz außer Betracht ließ, zumal er noch die von VAN'T HOFF für die Zellen mit semipermeablen Membranen abgeleiteten und nur für diese gültigen Gesetze für die Gesetze der Osmose überhaupt hielt. Da nun im Anschluß an die Arbeiten HEIDENHAINS einige Arbeiten erschienen sind, welche die so äußerst verwickelten Resorptionsverhältnisse in der Weise untersuchen, als hätten wir es im Darm mit einer langen, mit Ferrozyankupfermembran ausgekleideten Tonzelle zu tun, so erscheint es nötig, an dieser Stelle zu diskutieren, wie weit sich die Gesetze der Osmose mit den von VAN'T HOFF aus den PFEFFERschen Versuchen abgeleiteten Gesetzen für semipermeable Membranen decken, wie weit sie davon abweichen, und damit zu zeigen, daß eine Abweichung von den Gesetzen VAN'T HOFFS uns noch nicht zwingt, bei einem im Tierkörper stattfindenden Vorgang auf das Vorhandensein anderer als osmotischer Kräfte zu schließen.

Wenn man eine Tonzelle mit Ferrozyankaliumlösung tränkt, dann abspült und mit Kupfersulfatlösung ausschwenkt, so überzieht sich die Tonzelle innen mit einer Schicht Ferrozyankupfer, und diese Schicht hat die Eigenschaft, nur Wasser, aber nicht andere Moleküle in sich aufzunehmen oder durchzulassen. Füllt man in eine solche Zelle Rohrzuckerlösung und taucht sie

in Wasser, so entsteht in der Zelle ein bestimmter Druck, den man am Manometer ablesen kann, und von diesem Druck hat nun VAN'T HOFF gezeigt, daß er gerade so groß ist, wie der Druck, welchen der Rohrzucker vermöge seines Molekulargewichtes ausüben würde, wenn er als Gas denselben Raum ausfüllte, der ihm in der Lösung zur Verfügung steht. Dabei ist wohl zu beachten, daß dieser Druck, von dem VAN'T HOFF meint, daß er durch den Stoß der wie ein Gas sich in der Lösung bewegenden Zuckermoleküle herrührt, erst allmählich entsteht, wenn die Tonzelle mit semipermeabler Membran in Wasser getaucht wird.

Der osmotische Druck einer Zuckerlösung ist nur in einer gegen reines Wasser tauchenden Zelle mit semipermeabler Membran eine reale Größe, sonst eine ideelle. PFEFFER (123) nimmt an, daß der Turgordruck in Pflanzen gleich sei dem Druck, welchen die im Plasma gelösten Substanzen in einer halbdurchlässigen Zelle ausüben würden und kommt dabei zu dem Resultat, daß Pilze, die auf sehr konzentrierten Nährböden zu wachsen befähigt sind, einen Innendruck bis zu 157 Atmosphären entwickeln müssen. Dies ist nun wahrscheinlich nicht richtig, denn bringt man die an so hohe Salzlösungen gewöhnten Zellen in reines Wasser, so platzen sie, weil jetzt erst ein Überdruck entsteht, und wahrscheinlich braucht der Überdruck noch lange nicht sein Maximum von 157 Atmosphären erreicht zu haben, um die Zellwände zu zersprengen. Über die Höhe der Turgorspannung, welche ein realer Druck ist, gibt die Konzentration der Außenflüssigkeit bei diesen Pilzen überhaupt keinen Maßstab, denn da innen und außen gleich konzentrierte Lösungen sich gegenüberstehen, so braucht überhaupt kein Druck im Innern der Pilze zu herrschen, ebensowenig wie die Seepflanzen in ihrem Innern einen Druck zu entwickeln brauchen, um dem osmotischen Druck des Seewassers Widerstand zu leisten. Für die Penizilliumarten, welche auf der Oberfläche von äußerst konzentrierten Nährböden zu wachsen vermögen, kommt noch hinzu, daß sie wahrscheinlich garnicht in das konzentrierte Material eintauchen, sondern auf einer Oberflächenschicht von geringerer Konzentration, die wahrscheinlich durch Kondensation von Wasserdampf sich bildet, ihr Leben fristen.

So fand ich einmal die Oberfläche einer 4,5 %igen Schwefelsäurelösung in destilliertem Wasser mit Kolonien von dem so widerstandsfähigen Aspergillus niger besetzt, trotzdem bekannt ist, daß die Schwefelsäure schon in 2%iger Lösung ein ausgezeichnetes Antiseptikum ist und in 3%iger Lösung auch die Aspergillusarten sicher tötet. So fand denn auch kein weiteres Wachstum statt, als ich die Kolonien in die Lösung selbst versenkte. Unter diesen Verhältnissen hatte natürlich der riesige osmotische Druck einer konzentrierten Schwefelsäure um so weniger eine reale Bedeutung. Auch HEIDENHAIN (47) stellt den osmotischen Druck als reale Größe den anderen Kräften gegenüber, wenn er schreibt: „Eine 2 %ige Kochsalzlösung hat einen Druckwert, der 5400 mm Hg gleicht. Diese Kraft ist

außerordentlich viel höher, als die im Kapillardruck nach der Filtrationstheorie wirksame Triebkraft." HEIDENHAIN stellt also den osmotischen Druck einer Kochsalzlösung einem entgegengerichteten Filtrationsdruck als gleichwertig gegenüber, während es doch für eine Filtration ganz gleichgültig ist, wie hoch der osmotische Druck der zu filtrierenden Lösung sich berechnet. Bei ganz geringem negativen Druck in den Lymphgefäßen passiert eine Zuckerlösung mit einem entgegengesetzt gerichteten osmotischen Druck von 280 Atmosphären nicht schwerer die Darmwand — abgesehen von ihrer etwas größeren Zähigkeit — als reines Wasser. Da nirgends sich im Tierkörper reines Wasser und nirgends Zellen mit Membranen finden, welche die gleichen Eigenschaften haben wie etwa eine Ferrozyankupfermembran, so ist auch nirgends im Tierkörper Gelegenheit zur Entstehung eines realen osmotischen Druckes gegeben, und auch die Aufsaugung im Darm geschieht nicht nach den für semipermeable Membranen gültigen Gesetzen, sondern nach den Gesetzen der Osmose für Membranen mit durchlässigen Wandungen. Bei diesen treten aber nie Drucke auf von der Größe, wie sie für semipermeable Membranen sich berechnen lassen, sondern je nach der Durchlässigkeit der Wandung bleibt der Druck mehr oder minder weit hinter jenem zurück. Die absolute Größe der in Betracht kommenden Kräfte ist für durchlässige Membranen leider noch jeder Vorausberechnung unzugänglich, und wir müssen uns bei der Diskussion der Aufsaugung im Darm mit der Vorausbestimmung der Richtung der Strömungen begnügen. Der Beweis, das trotz scheinbarer Übereinstimmung die tierischen Zellen sich nicht wie Zellen mit halbdurchlässigen Wandungen verhalten können, ist leicht zu führen. Filtriert man Kaliumnitratlösung durch eine Tonzelle mit Ferrozyankupfermembran, so erfordert dies zunächst einen Filtrationsdruck, der größer ist als der ideale osmotische Druck — also bei einer 45%igen Kaliumnitratlösung einen Druck von mehr als 157 Atmosphären —, was durchfiltriert, ist aber nicht Kaliumnitratlösung, sondern reines Wasser. Benutzt man dagegen die abpräparierte Mucosa des Darmes als Filtermembran, so zeigt sich zunächst die durchfiltrierte Menge abhängig vom Filtrationsdruck und unabhängig vom osmotischen Druck der benutzten Flüssigkeiten, und ferner zeigt sich, daß die Darmwandungen alle Moleküle passieren lassen, wenn auch mit verschiedener Geschwindigkeit. Da aber die Darmwandungen aus Zellen und dazwischen liegender Kittsubstanz bestehen, so könnte noch eingewendet werden, daß die gelösten Substanzen in den durchfiltrierten Flüssigkeiten vielleicht nur die Kittsubstanz passiert hätten, daß aber die Wandung der Epithelzellen selber doch wie eine semipermeable Membran sich verhalten könnte; allein dies wird durch die mikroskopischen Bilder der benutzten Schleimhäute widerlegt, ganz abgesehen von dem naheliegenden theoretischen Beweis von der Unmöglichkeit eines solchen Verhaltens der äußersten Zellschicht, da in diesem Falle die einzelnen Zellen vom Stoffwechsel des Körpers völlig ausgeschlossen

wären. Unter Heidenhains Leitung selber wurden Versuche über Resorption von Methylenblaulösungen angestellt, welche das Passieren der blaugefärbten Lösungen durch Kittsubstanz und Epithelzellen bewiesen. Bei der Resorption von Lösungen von löslicher Stärke im Froschdarm konnte ich durch die evidente Blaufärbung mit Jodjodkaliumlösung das Vorhandensein von Stärke-Molekülen in den Darmephitelien, in der Kittsubstanz und in den Lymphgefäßen nachweisen; für das Fett ist das Durchwandern der Epithelien und der Kittsubstanz eine längst bekannte Tatsache. Für die Eiweißmoleküle ist die Durchgängigkeit der Darmwand durch das Auftreten von Eiweiß derselben Art im Harn nach reichlichem Genuß von rohen Eiern im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, wenn auch in früherer Zeit die Ansicht vorherrschte, daß die Eiweißmoleküle einer Spaltung oder Peptonisierung unterzogen werden müßten, um zur Resorption geeignet zu sein. Versuche von Friedländer (69) über die Resorption von Eiweißlösungen hatten ergeben, daß nur für Kasein, Salzsäuremyosin und Säurealbumin die Darmwände sich als unpassierbar erwiesen, während Serum- und Eieralbumin, Alkalialbuminat und Peptone mit in der Reihe beständig wachsender Leichtigkeit aufgenommen werden konnten. Über die Aufnahmefähigkeit des Darmes für so leicht diffusible Stoffe, wie Zucker und die gebräuchlichen Salze, bestand wohl überhaupt nie ein Zweifel, so daß für alle Stoffe, welche bei der Resorption der Nahrung in Betracht kommen, mit alleiniger Ausnahme des Kaseins, des Säureeiweiß und wahrscheinlich noch des Hämatins, welches im Säugetierdarm garnicht oder nur in minimalen Mengen resorbiert wird, die Unabhängigkeit von den van't Hoff'schen Gesetzen der Osmose, für semipermeable Membranen nachgewiesen ist. Wie bei durchlässigen Membranen die Strömungsrichtung allein von der chemischen Substanz der Membran abhängig ist und der osmotische Druck überhaupt keine Rolle spielt, zeigt sich am besten bei der Trennung von Alkohol und Wasser. Trenne ich Alkohol und Wasser durch tierische Blase, so vermehrt sich der Weingeist, trenne ich sie durch Kautschukmembran, so vermehrt sich das Wasser. In jedem Falle aber findet sich beiderseits eine Mischung beider Flüssigkeiten, nur die Durchwanderungsgeschwindigkeit ist für jede Membran je nach ihrer chemischen Zusammensetzung verschieden.

Da die Vorgänge bei der Aufsaugung im Darm teilweise beherrscht werden von den Gesetzen der Diffusion durch durchlässige Membranen, diese letzteren aber noch wenig bekannt sind, so möge hier in Kürze der Fall diskutiert werden, daß zwei Flüssigkeiten sich durch eine dritte hindurch mischen. Die in Betracht kommenden Verhältnisse sind dieselben, wie wenn wir eine feste Membran als Trennungsmittel zweier flüssiger Medien nehmen, die Darstellung der Vorgänge ist aber wesentlich erleichtert.[1]

[1] Darstellung nach Kayser, *Lehrbuch der Physik.* Stuttgart 1894. S. 101.

Wir können dem spezifischen Gewicht entsprechend Chloroform, Wasser und Äther übereinander schichten; man findet dann, daß nach längerem Stehen der Äther fast vollständig durch das Wasser hindurch zum Chloroform gegangen ist, wodurch die Wasserschicht in die Höhe gehoben wird. Diese Erscheinung erklärt sich so: Chloroform und Äther ziehen sich an, mischen sich in jedem Verhältnis; Äther und Wasser aber mischen sich wenig, Wasser kann nur kleine Mengen Äther aufnehmen. Vom Chloroform endlich nimmt Wasser noch weniger auf. Das Wasser sättigt sich nun an der Berührungsfläche mit Äther, der sich dann durch die ganze Wasserschicht verbreitet. Sobald er aber an die andere Grenze kommt, wird er vom Chloroform dem Wasser entzogen, wofür neuer Äther nachströmt. Es entsteht ein Ätherstrom durch das Wasser hindurch, dessen Geschwindigkeit von der Aufnahmefähigkeit des Wassers für Äther bedingt ist. Ganz ebenso geht ein entgegengesetzt gerichteter Strom von Chloroform durch das Wasser zum Äther, aber ein sehr viel schwächerer, da das Wasser viel weniger Chloroform aufnimmt. Die Bewegung hört erst auf, wenn über und unter dem Wasser Äther und Chloroform in gleicher Mischung vorhanden sind; dieser Gleichgewichtszustand tritt aber erst ein, wenn fast aller Äther der Schwere entgegen durch das Wasser zum Chloroform getreten ist. Wie wir sehen, spielt hierbei ein osmotischer Druck überhaupt keine Rolle.

Nach Analogie dieses Vorganges werden wir leicht verstehen, warum sich das Wasser vermehrt, wenn wir Wasser und Alkohol durch eine Kautschukmembran trennen. Der Kautschuk hat ein bestimmtes Lösungsvermögen für Alkohol. Die Membran sättigt sich also mit Alkohol bis an die Berührungsschicht mit dem Wasser. Da nun Wasser ein größeres Lösungsvermögen für Alkohol hat als Kautschuk, entzieht es der Membran fortwährend Alkohol. Das Wasser vermehrt also fortwährend sein Volumen, Kautschuk hat kein Lösungsvermögen für Wasser, man könnte daher meinen, es würde auch kein Wasser durch die Membran zum Alkohol gehen können. In Wirklichkeit geht aber doch ein wenig Wasser zum Alkohol, weil mit Alkohol gesättigter Kautschuk ein gewisses Lösungsvermögen für Wasser besitzt. Ist der Endzustand erreicht, so haben wir auf beiden Seiten wieder eine gleichprozentige Mischung von Alkohol nnd Wasser, getrennt durch eine Membran, welche ebenfalls Alkohol und Wasser enthält, und zwar muß die Affinität der Alkoholwassermischung sowohl zu Alkohol wie zu Wasser ebenso groß sein, wie die Affinität der Kautschuk-Alkohollösung zu Wasser, und des Kautschuks zu Alkohol, da Kautschuk und Wasser keine Affinität besitzen. Ebenso war im vorigen Beispiel für die Schnelligkeit des Überwanderns nicht die Lösungsfähigkeit des Äthers in Wasser maßgebend, sondern die Lösungsfähigkeit des Äthers in Chloroform gesättigtem Wasser, welche eine höhere ist; für die Schnelligkeit der Wanderung des Chloroforms ist natürlich ebenso maßgebend die Lösungsfähigkeit von Äther

gesättigtem Wasser für Chloroform. Jetzt ist auch leicht verständlich, warum entgegen den Verhältnissen bei der Kautschukmembran sich der Alkohol vermehrt, wenn man wässerige und alkoholische Flüssigkeiten durch tierische Blase trennt, denn das Lösungsvermögen von tierischer Blase ist viel größer für Wasser als für Alkohol, also können an der Grenzschicht zwischen Blase und Alkohol viel mehr Wassermoleküle in der Zeiteinheit übertreten zum Alkohol, als Alkoholmoleküle übertreten können zum Wasser. Viel einfacher als bei den oben erwähnten Beispielen, wo die gegenseitige Affinität dreier Größen beständig in Betracht gezogen werden mußte, liegt der Fall natürlich, wenn das Lösungsvermögen der Membran für einen der gelösten Stoffe gleich Null ist, ein Fall, der bei der Diffusion von Eiweißlösungen durch tierische Blase annähernd verwirklicht ist. Hier entzieht die Eiweißlösung der mit Wasser gesättigten Membran beständig Wasser, welches diese immer wieder von der wasserbedeckten Seite her ergänzt; da nun aber selbst die verdünnteste Eiweißlösung noch Wasser anzieht, so kann der Prozeß nie zum Stillstand kommen, das endosmotische Äquivalent des Eiweißes ist unendlich. Anders liegen die Verhältnisse aber, wenn ich zu der Eiweißlösung Salze, z. B. Kochsalz, hinzufüge.

Da die tierischen Membranen eine starke Affinität zu Kochsalz haben[1], so entsteht (sit venia verbo) eine Blase-Kochsalz-Wasserverbindung, und in dieser ist Eiweiß etwas löslich. Infolge der Affinität des Wassers zu Kochsalz und Eiweiß entzieht die Wasserschicht auf der einen Seite der tierischen Haut der Verbindung Blase-Kochsalz-Eiweiß sowohl Kochsalz wie Eiweiß und diese rücken nun aus der salzhaltigen Eiweißlösung beständig nach, entsprechend der Schnelligkeit des Übertrittes dieser Stoffe aus der Membram in das Wasser. Ob Eiweiß diffundiert oder nicht, hängt also nicht von seiner Molekulargröße, wie vielfach geglaubt wird, noch von sonstiger physikalischer Beschaffenheit seines Moleküls ab, sondern bloß davon, ob es mit Stoffen in Berührung kommt, mit denen es eine lockere Verbindung eingehen kann. Es war ja schon lange bekannt, daß manche Farbstoffe gewisse Membranen nicht passieren, während dies Stoffen mit viel höherem Molekulargewicht möglich ist.

Im Vorhergehenden war notwendigerweise von Affinitäten die Rede, welche die Folge sein müssen von Anziehungen, welche die verschiedenen Moleküle auf einander ausüben, ohne daß es zur Entstehung einer eigentlichen chemischen Verbindung nach Äquivalenten kommt. Eine Erklärung für diese Anziehung liegt vorläufig außer dem Bereich der Möglichkeit; wir wissen ja ebensowenig bei den chemischen Verbindungen, warum ein Körper sich mit dem einen verbindet, mit dem andern aber nicht. OSTWALD schlägt für diese lockere Affinität, welche mit den physikalischen Faktoren variiert, während andererseits ihre Größe durchaus abhängig von der chemischen Natur der in Betracht kommenden Stoffe ist, den

[1] Siehe HOFMEISTER.

Namen mechanische Affinität vor; deshalb soll bei Betrachtung der Diffusionsverhältnisse hier unter Affinität stets solche mechanische Affinität verstanden sein. Die Erscheinungen der mechanischen Affinität sind so verbreitet, daß es kaum einen molekularen Vorgang gibt, bei dem diese Kraft unberücksichtigt bleiben kann. Die Absorption von Gasen zeigt sich zwar direkt abhängig vom Druck, also einen physikalischen Faktor, aber andererseits hängt die absorbierte Menge bei verschiedenen Gasen bei gleichem Druck nur von der chemischen Natur der Flüssigkeit und des Gases ab, in voller Analogie zu den Verhältnissen bei der Osmose. Hierher gehört auch die Fähigkeit von Flüssigkeiten, sich zu mischen oder feste Substanzen aufzulösen, ferner die Adsorption von Gasen an feste Körper, die Benetzung, die Adsorption von Farbstoffen, Riechstoffen, Eiweißkörpern, Fermenten durch Kohle, Kalk, Quarzsand, kolloide Niederschläge, ebenso die Fähigkeit des quellenden Fibrins, das Pepsin in sich aufzunehmen. LIEBIG nennt daher mit Recht die chemische Verbindung nur einen Effekt der Affinität, die anderen Effekte, zu denen auch noch die Quellungsvorgänge gehören, sind nach einer Zusammensetzung von HOFMEISTER (81) eben aufgezählt. Wie man sieht, lassen sich alle bei der Diffusion in Betracht kommenden Verhältnisse bei durchlässigen Membranen, bei wässerigen und allen anderen Flüssigkeiten unter einen einheitlichen Gesichtspunkt bringen bei der Annahme mechanischer Affinitäten, ohne daß das Molekulargewicht der diosmirenden Substanzen irgendwelche Berücksichtigung zu erfahren brauchte; es mag hier aber hervorgehoben werden, daß diese Anschauungen nicht erklären, warum in einer halbdurchlässigen Zelle, die in Wasser getaucht wird, der Innendruck steigt bis zu einer bestimmten Höhe, welche sich voraus berechnen läßt, wenn man annimmt, daß der in Wasser gelöste Körper im Innern der Zelle einen Druck ausübt von derselben Größe, den der Körper im Gaszustand bei derselben Temperatur ausüben würde. VAN'T HOFF schließt aus der Übereinstimmung der Konstante für die osmotische Druckgleichung und für die Gasgleichungen, daß die Körper in Lösungen sich im Gaszustand befinden, d. h. daß ihre Moleküle in der Lösung herumfliegen und durch Anprallen an die Gefäßwandungen den osmotischen Druck in der Tonzelle hervorbringen. VAN'T HOFF und OSTWALD haben dann versucht, im Sinne dieser Anschauung nun umgekehrt, die Erscheinungen der Diffusion und Osmose aus diesem Gasdruck der Moleküle heraus zu erklären, und glauben auf diese Weise die Annahme einer spezifischen Anziehung zwischen Lösungsmittel und gelöster Substanz überflüssig zu machen. Dagegen ist einzuwenden, daß die Druckerhöhung in einer Zelle mit semipermeabler Membran beim Eintauchen in Wasser in gleicher Weise vor sich geht, wenn die Zelle mit einem festen Körper, wie Leim z. B. oder Stärke, erfüllt ist. Bei letzterer gehört nach NÄGILI ein Druck von über 2000 Atmosphären dazu, um das Eindringen von Wasser in die Stärke zu verhindern.

Nun wird wohl keiner das Eindringen von Wasser in die Leimgallerte oder die Stärke so erklären wollen, daß in diesen festen Körpern die Moleküle im Gaszustand sich befinden, trotzdem geht mit Erhöhung der Temperatur bei Gelatine der Übergang in den gelösten Zustand so allmählich vor sich, daß wir bei der verflüssigten Gelatine gar keinen Grund haben anzunehmen, daß ihre Moleküle plötzlich im Gaszustand sich befinden, oder daß der Druck in der Tonzelle auf einmal durch andere Kräfte zustande komme als bei Anfüllung mit fester Gallerte, nämlich durch eine vorläufig unerklärliche Affinität der Leim- bezw. Stärkemoleküle zu Wasser. Wenn schon der ganz allmähliche Übergang der Quellungsvorgänge in die osmotischen Prozesse und die Unmöglichkeit der Annahme des Gaszustandes fester Körper uns verhindern sollte, die OSTWALDsche Erklärung vom Zustandekommen des Druckes in der halbdurchlässigen Zelle anzunehmen, so ist es noch viel weniger angängig, diesen Druck der hypothetisch bewegten Moleküle als Ursache der Diffusionsvorgänge oder der diosmotischen Prozesse anzusehen, wie jetzt fast allgemein angenommen wird. Die folgende Darstellung[1] wird am besten zeigen, wie wenig es angängig ist, die Affinität zwischen Zuckerlösung und Wasser durch hypothetische Molekularbewegung zu ersetzen. „Wird eine halbdurchlässige Tonzelle mit 1 %iger Zuckerlösung gefüllt und in reines Wasser getaucht, so übt offenbar jedes Zuckermolekül durch seine molekularen Stöße wegen seiner größeren Masse einen größeren Druck auf die Grenzwand aus, als jedes Wassermolekül jenseits der Grenzwand, aber auch als jedes Wassermolekül zwischen den Zuckermolekülen diesseits der Wand. Ist nun die Wand halbdurchlässig, so müssen von jenseits so lange Wassermoleküle herein diffundieren, bis auf der Innenseite überall der Druck der Wassermoleküle bis zum Druck der Zuckermoleküle gestiegen ist. Ist nun mit der Zelle ein Manometer verbunden, welches den bis zum Druck der Zuckermoleküle gestiegenen Wasserdruck mißt, so gibt dasselbe den osmotischen Druck der Zuckerlösung an.“

In dieser Darstellung wird zunächst als selbstverständlich vorausgesetzt, daß von Anfang an die Zuckermoleküle infolge ihrer größeren Masse auch einen heftigeren Stoß gegen die Wandungen ausführen müssen, d. h. ihre Geschwindigkeit dieselbe sein muß, wie die der Wassermoleküle; eine einfache Überlegung über den Gleichgewichtszustand eines Systems bewegter elastischer Körper von verschiedener Masse zeigt aber, daß der Gleichgewichtszustand erreicht ist, wenn die bewegten Körper nicht die gleiche Geschwindigkeit, sondern die gleiche Bewegungsgröße erlangt haben. Nenne ich die Molekularmassen von Wasser und Zuckermolekülen m und m^1 und ist c die mittlere Geschwindigkeit der Wassermoleküle, so ist die Geschwindigkeit der Zuckermoleküle, wenn das System den Gleichgewichts-

[1] Nach REIS, *Lehrbuch der Physiol.* Leipzig 1893.

punkt erreicht hat, $\frac{m \cdot c}{m^1}$ d. h. eine viel geringere. So lange die Geschwindigkeit der Zuckermoleküle die gleiche ist wie die der Wassermoleküle, beschleunigen bei jedem Zusammenstoß die Zuckermoleküle die Wassermoleküle und erleiden selber eine entsprechende Verzögerung, bis sie die Geschwindigkeit $c^1 = -\frac{m \cdot c}{m^1}$ erlangt haben. Stoßen jetzt zwei Moleküle zusammen, so fliegen sie nach dem Stoß mit derselben Geschwindigkeit weiter, die sie vor dem Stoß hatten, d. h. das System hat jetzt seine Ruhelage erreicht, da keines der Moleküle beim Zusammenstoß eine Verzögerung oder Beschleunigung erfährt, wie man leicht sieht, wenn man den Wert für $c^1 = -\frac{mc}{m^1}$ in die Stoßgleichungen einsetzt

$$v = \frac{(m - m^1)\, c + 2\, m^1\, c^1}{m + m^1} \quad \text{und} \quad v = \frac{(m^1 - m)\, c^1 + 2\, m\, c}{m + m^1}$$

Wir erhalten $v = -c$ und $v^1 = -c^1$, d. h. beide Moleküle fliegen mit ihrer ursprünglichen Geschwindigkeit in entgegengesetzter Richtung weiter. Machen schon diese Erwägungen es unmöglich, anzunehmen, daß in einer einfachen Zuckerlösung die Zuckermoleküle durch ihre Stoßkraft einen Druck ausüben können, so ist in obiger Darstellung noch viel weniger einzusehen, wie denn die Wassermoleküle in die halbdurchlässige Zelle hineingelangen, wenn man nicht eben eine spezifische Anziehung von Zuckerlösung zu Wasser annimmt. Obige Beschreibung stellt es so dar, als ob wegen des größeren, auf die Innenseite der Zelle ausgeübten Druckes der Zuckermoleküle das Wasser in die Zelle hineinströmt (also nach dem Orte höheren Druckes hin) was einer Darstellung gleichkommt, bei welcher man das Vorhandensein von Wasser in einem hoch gelegenen Reservoir, wohin dasselbe durch eine Dampfmaschine gepumpt werden muß, eben durch diese hohe Lage erklären wollte. Auch die Darstellung, die VAN'T HOFF den Vorgängen in einer Zelle mit semipermeabler Membran gegeben hat, hat die Ansicht verbreiten helfen, als ob der osmotische Druck die Ursache der Wasseranziehung in eine solche Zelle sei, während er doch nur eine Folge der Wasseranziehung darstellt. Zweideutig ist auch die Darstellung, welche OSTWALD in seiner Allgemeinen Theorie von den Diffusionsvorgängen gibt, wenn er schreibt:

„Auf Grund der Tatsache, daß die Teilchen gelöster Stoffe gegen eine angrenzende Menge des reinen Lösungsmittels einen Druck ausüben, ist die Erscheinung der Diffussion verständlich. Vermöge des Druckes werden sie in das Lösungsmittel hineingetrieben, und da der Druck der Konzentration proportional ist, so hören diese Wirkungen erst auf, nachdem überall dieselbe Konzentration eingetreten ist.“ Diese Darstellung erklärt nicht die Tatsache, warum nicht bloß Zuckermoleküle in das reine Wasser, sondern auch Wassermoleküle in die Zuckerlösung hinein diffundieren; wir müßten also

dem reinen Wasser ebenso ein gasartiges Expansionsbestreben zuschreiben wie der Zuckerlösung, da Hoppe-Seyler[1] fand, daß bei der Diffusion Zuckerlösung gegen Wasser Wasserteilchen gegen die mittlere Diffusionsgeschwindigkeit vorauseilen und in die konzentrierte Zuckerlösung eindringen.

Alle Mißverständnisse werden vermieden, wenn wir die Erscheinungen der Lösung, der Diffusion der Diosmose zurückführen auf die spezifische Affinitäten der verschiedenen chemischen Körper, wobei wir den Vorteil haben, uns nicht bloß auf semipermeable Membranen beschränken zu müssen; allerdings verzichten wir dabei auf eine Erklärung für die Tatsache der Gleichheit des osmotischen Druckes mit dem Gasdruck. Beim Eintauchen in jedes andere Medium haben alle jene Gesetze für die Osmose absolut keine Gültigkeit; wie wir oben für die Kautschukmembranen gezeigt haben, kann bei durchlässigen Membranen die Strömungsrichtung auch des Wassers die entgegengesetzte sein, wie wir sie aus dem osmotischen Druck berechnen müßten.

Bei Eintauchen von Blutkörperchen in Lösungen, deren gelöster Stoff nicht in das Innere eindringt, wie z. B. bei Kochsalz für viele Säugetiere, messe ich das reine Wasseranziehungsvermögen zwischen Lösung und Blutscheibchen, und dann findet man für solche Stoffe allerdings das Wasseranziehungsvermögen proportional der Zahl der in der Volumeneinheit vorhandenen Moleküle oder Jonen. Nehme ich dagegen eine der Kochsalzlösung physikalisch völlig identische Lösung eines Kalisalzes (also z. B. eine Lösung von gleicher Gefrierpunktserniedrigung), welches in die roten Blutzellen vermöge einer spezifischen Affinität aufgenommen wird, so beginnt trotz der theoretischen Isotonie ein Austausch von Stoffen, der nach Qualität und Quantität nur von der chemischen Natur des gelösten Körpers und der roten Blutscheiben abhängt, also für jede Tierspezies verschieden sein kann. Immerhin sind von allen Zellen des Tierkörpers die roten Blutscheiben noch diejenigen, welche wegen ihres minimalen Stoffwechsels und der daraus resultierenden Gleichförmigkeit ihrer Zusammensetzung am ehesten einer einseitigen Betrachtung nur vom Gesichtspunkt der Wasserbewegung aus zugänglich sind; kommen wir dagegen zu so komplizierten Gebilden, wie es die Darmepithelzellen darstellen mit ihrem regen Stoffwechsel, mit ihrer stets wechselnden chemischen Zusammensetzung und damit stets wechselnden Affinität zu den im Darmkanal vorhandenen Stoffen, berücksichtigen wir ferner, daß durch die anliegenden Kapillaren und Lymphräume ein etwa sich ausbildender Gleichgewichtszustand, je nach dem in den verschiedenen Organen stattfindenden Verbrauch, immer wieder gestört wird, daß ferner durch die Niere die Zusammensetzung des Blutes und damit auch der Lymphe kontinuierlich geändert wird, so verliert ein Vergleich der im Darmkanal

[1] *Physiologische Chemie* S. 147.

stattfindenden osmotischen Vorgänge mit dem in der halbdurchlässigen Tonzelle stattfindenden Osmose jede Berechtigung, und nur für diese kommt die VAN'T HOFFsche Theorie der Lösungen in Betracht.

Wenn wir die verwickelten Gesetze der Osmose durch tierische Membranen, die aus lebenden Zellen gebildet sind, studieren wollen, erweist sich der Darm der höchsten Wirbeltiere als ganz untaugliches Objekt. In ihm kombinieren sich die Erscheinungen, welche durch osmotische Prozesse regiert werden, mit der Aufsaugung, welche durch die Zottenkontraktion ganz unabhängig von Osmose durch einen Filtrationsdruck bewirkt wird, und dazu kommt die Sekretion in dem Darm, welche, dem Nerveneinfluß unterworfen, die durch Osmose hervorgerufenen Aufsaugungserscheinungen in ganz unkontrollierbarer Weise fälscht.

Hier muß uns die vergleichende Betrachtung aushelfen, welche uns an weniger kompliziert gebaute Organismen wenden heißt, und wir werden um so unbedenklicher die an niedrigen Organismen gefundenen Verhältnisse auf die der höheren Tiere übertragen können, da wir gesehen haben, daß die osmotischen Erscheinungen direkt von der chemischen Zusammensetzung der Membran abhängig sind, jede vergleichende Betrachtung aber die fast völlige chemische Identität der lebenden organisierten Substanz und auch die Ähnlichkeit des Stoffwechsels bei allen Organismen immer von neuem bewiesen hat. Wir werden daher auch ähnliche mechanische Affinitäten in allen Organismen zu erwarten haben.

Im ganzen Tierreich treffen wir keine so einfach gebauten Organismen, daß wir mit Erfolg die osmotischen Erscheinungen studieren könnten. Schon die allerniedrigsten Tiere, die Amöben, beschränken sich nicht auf die Aufnahme gelöster Stoffe, sondern nehmen geformte Nahrung zu sich, deren Aufsaugung später wohl auf osmotische Erscheinungen zurückzuführen ist, aber im Plasmainneren verborgen sich unserer Untersuchung entzieht. Bei den Bandwürmern findet allerdings die gesamte Ernährung allein durch Osmose statt, aber wir haben es bei diesen schon mit kompliziert gebauten Tieren zu tun und erst bei den Pflanzen finden wir Zellen, welche in ihrem osmotischen Verhalten mit den Darmepithelien bei den höchsten Wirbeltieren in praktischen Vergleich gezogen werden können, während gerade die Darmwand niederer Tiere ein viel komplizierteres Verhalten zeigt, da ihre Zellen sich ihre Eigenbeweglichkeit erhalten haben und die Art ihrer Nahrungsaufnahme mit der der Amöben verglichen werden muß. Selbst für die Darmepithelien des Frosches hat THANHOFER ein gleiches Verhalten behauptet, allein da seine Beobachtungen über das Ausstrecken von Pseudopodien an Froschdarmepithelien von keinem Nachuntersucher bestätigt werden konnten, so kann man wohl den Wirbeltier-Darmepithelien die amöboide Form der Nahrungsaufnahme absprechen, wenn auch irrtümlicherweise von manchem eine solche für Fett, selbst für den Menschendarm, angenommen wurde.

Über die Erscheinungen des Stoffaustausches an Pflanzenzellen haben die Untersuchungen der Botaniker, besonders von PFEFFER (133), DE VRIES u. a. so viel Licht verbreitet, daß die osmotischen Erscheinungen an nackten Zellen nur wegen der mangelnden Kenntnis der im Plasma vorhandenen Stoffe einer quantitativen Vorausberechnung noch unzugänglich sind, während das Wesen der dabei in Betracht kommenden Kräfte dem Verständnis keine Schwierigkeiten mehr darbietet. Denken wir uns eine solche Zelle in einer Lösung eines Stoffes, welcher im Plasma nicht vorhanden ist, so wird es nur darauf ankommen, ob der in der Flüssigkeit gelöste Körper im Zellplasma löslich ist oder nicht. Ist er löslich, so nimmt die Zelle den Stoff aus der Lösung in sich auf, wobei die Affinität des Plasmas zu dem Körper immer mehr sinkt mit geschehener Aufnahme, während die Affinität des Wassers zu diesem Körper immer mehr steigt, je verdünnter die Lösung wird. Der Gleichgewichtszustand, bei welchem in der Zeiteinheit ebensoviele Moleküle hineintreten, wie durch das Wasser wieder entzogen werden, ist abhängig von der Art und der Menge der chemischen Verbindungen, auf welchen die Affinität des Plasmas zu dem gelösten Körper beruht, man könnte also nur entscheiden, wie viel aus einer Lösung von bekanntem Gehalt aufgenommen werden wird, wenn man die Menge der vorhandenen speichernden Stoffe in der Zelle kennt. So wandert aus einer Methylenblaulösung Methylenblau in die Zellen von Spirogyra und Azolla, wie wir der Einfachheit wegen annehmen wollen, nur infolge eines Gehaltes des Plasmas der betreffenden Zellen an Gerbsäure, denn tatsächlich scheidet sich jetzt gerbsaures Methylenblau in diesen Zellen aus. Wie viel Methylenblau aufgenommen wird, hinge dann rein von dem individuell verschiedenen Gehalt der Zellen an Gerbsäure ab; denn ist alle Gerbsäure ausgefällt an Methylenblau gebunden, so wäre auch die Affinität des Plasmas für diesen Farbstoff erloschen, und jetzt könnte ich diese Zellen in die konzentrierteste Farblösung bringen, ohne daß auch nur ein Molekül noch aufgenommen wird. Ob aber die anfänglich dargebotene Farblösung mit dem Zellplasma oder dem Zellsaft hyper-, iso- oder hypotonisch war, kommt für die Menge der Aufnahme überhaupt nicht in Betracht. Die Zellen speichern das Methylenblau noch aus einer Lösung, die nur 0,0005 % des Farbstoffes enthält, und wird eine hoch konzentrierte Lösung den Zellen dargeboten, so können die Pflanzen dieser Lösung wohl schneller, aber nicht in größerer Menge den Farbstoff entziehen. Ist der in die Zelle eindringende Körper der Zerstörung durch den Stoffwechsel unterworfen, so kann sich ein Gleichgewichtszustand zwischen Zelle und Lösung überhaupt nicht einstellen, sondern an seine Stelle tritt ein beständiger endosmotischer Strom, dessen Schnelligkeit wieder nicht bloß von der Konzentration der dargebotenen Lösung, sondern ebenso von der Schnelligkeit der Zerstörung des eingedrungenen Körpers abhängt. So erscheint es denn nicht wunderbarer, daß eine Zelle aus einem

beliebigen Gemisch sich gerade ihre Nahrungsstoffe heraussucht, als daß eine Kalilaugenlösung sich aus einem beliebigen Gasgemisch gerade die Kohlensäure heraussucht; das Geheimnis, welches noch immer die spezielle Nahrungsauswahl vieler niederer Organismen umgibt, liegt in der noch unbekannten chemischen Zusammensetzung dieser Gebilde. Wir haben gesehen, daß die Aufnahme eines Körpers sehr wahrscheinlich wird, wenn im Plasma auch nur ein Körper vorhanden ist, welcher zu dem fraglichen Stoffe eine mechanische Affinität (Lösungsvermögen, Speicherungsvermögen) besitzt, die vielumstrittene Fettresorption wird uns nicht mehr wunderbar erscheinen, wenn wir an das überall im Plasma verbreitete Lezithin denken, dessen Lösungsvermögen für Fette bekannt ist. Natürlich wird Lezithin nicht der einzige Stoff sein, auf welchem die Affinität des lebenden Protoplasmas zu Fett beruht; so ist ja von PACHT (124) ein Lösungsvermögen von Eiweiß und konzentrierten Zuckerlösungen für Fett behauptet worden. Daß Fette in das Protoplasma leicht eindringen, haben die Untersuchungen von R. H. SCHMIDT (125) gezeigt, der fand, daß flüssige Fette schnell ihren Weg in lebendige Zellen finden. Besonders gilt dies für flüssige, freie Säuren, wie Ölsäure, doch bewirkt schon ein kleiner Zusatz freier Säure, daß auch Neutralfette, welche an sich nur spärlich und langsam aufgenommen werden, zur Resorption gelangen[1]. Bringt man einen mit Ölmasse durchtränkten Fließpapierstreifen in einen etwa 1 cm langen Längsspalt eines etiolierten Keimstengels von Pisum sativum, so kann man nach kurzer Zeit die Ausbreitung des mit Alkanna gefärbten Fettes in den Interzellularen beobachten. Nach einigen Stunden ist bereits eine Aufnahme des Fettes zu beobachten, das sich nach ein bis zwei Tagen sehr reichlich in den Zellen ansammelt. Daß das Fett wirklich im Plasma gelöst wird, zeigt sich daran, daß es anfangs in so feiner Zerteilung auftritt, daß es erst nach Behandlung der Zellen mit Reagentien, die ein Zusammenfließen der Tröpfchen veranlassen, bemerkt werden kann. Später treten dann Tröpfchen spontan im Protoplasma auf und endlich tritt das Fett sogar in den Zellsaft über. Dies ist nur möglich, wenn auch im Zellsaft Körper vorhanden sind, welche ein Lösungsvermögen für Fett besitzen; welcher Art dieselben sind, wissen wir nicht, vielleicht genügt aber der Gehalt des Zellsaftes an kohlensauren Alkalien, um ein Übertreten des Fettes zu veranlassen. Auch bei dem Vorgange der Fettresorption spielt der gelöste Zustand des Fettes oder die Anzahl der Fettmoleküle in der Volumeneinheit der dargebotenen Lösung oder Emulsion gar keine Rolle. Gelangt Fett auf irgendeine Weise in molekulare Nähe des Protoplasmas, so geht es bis zum Sättigungsmaximum der fettanziehenden Stoffe in dasselbe über, selbst wenn es in fester Form geboten wird. So kann man den Übertritt von fester, gefärbter Kakaobutter in Pilzfäden beobachten. Andere Zellen vermögen nur flüssige Neutralfette aufzunehmen

[1] Siehe auch (133).

und auch dann nur bei einer Zugabe von freier Fettsäure. Dann ist der Vorgang ein solcher, daß im Plasma nur Körper vorhanden sind, welche Affinität zu freier Fettsäure besitzen. Ist diese gesättigt, dann besitzt das Plasma auch Affinität zu Neutralfett. Enthält z. B. ein solcher Protoplast kohlensaure Alkalien, so zieht er zunächst aus einer Mischung von Ölsäure und Neutralfett nur die Ölsäure an sich, da er nur zu dieser Affinität besitzt. Dadurch bildet sich aber im Protoplasten ölsaures Kali, und jetzt ist der seifenhaltige Protoplast auch imstande, das Neutralfett in sich aufzunehmen, da er nun einen Körper enthält, welcher Neutralfette zu lösen imstande ist. So ist also der Protoplast zur Aufnahme von Fett befähigt ohne das Dazwischentreten von fettspaltenden Fermenten, welche allerdings die Aufnahme der Fette sowohl beschleunigen wie vermehren; doch ist obiges Faktum bemerkenswert, weil auch die höheren Tiere nachgewiesenermaßen Fette, besonders nach Zusatz von Fettsäure, resorbieren, auch wenn den Fermenten der Zugang zum Darm versperrt ist. Tote, mit reinem Wasser durchtränkte Membranen lassen natürlich Fette nicht passieren, da sie keinen Stoff enthalten, welcher Fette zu lösen vermöchte, sie zeigen aber sofort Durchlässigkeit, wenn man sie mit Seife oder Galle imprägniert, wie besonders OCHLENOWITZ gezeigt hat.

Schlimmer als bei Fettresorption steht es mit unserer Kenntnis von den Verbindungen im Protoplasma, welche Affinität zu Eiweißstoffen, Albumosen oder Peptonen besitzen und deren Aufnahme in das Protoplasma vermitteln. Von einer Reihe von Eiweißkörpern hat FRIEDLÄNDER (69) gezeigt, daß sie überhaupt nicht resorbiert werden, so das Kasein, das Salzsäure-Myosin und Säureeiweiß, dagegen werden Eiereiweiß, Alkalialbuminat, Serumalbumin, Albumosen und Peptone leicht aufgenommen, doch wissen wir nicht, welche Stoffe des Protoplasten die Aufnahme vermitteln. Das reine Glutin besitzt gar keine Affinität zu Eiweiß, wie durch das Fehlen der Diffusion durch Glutinmembranen bewiesen wird. Meistens wird diese Tatsache so gedeutet, als ob das Eiweißmolekül zu groß wäre, um durch die Poren der Membranen hindurchzugehen, doch bedürfte es bloß der Durchtränkung mit einem eiweißlösenden Mittel, wie wir bei der Fettpassage gesehen haben, um die Poren groß genug zu machen. Fügen wir viel Kochsalz zur Eiweißlösung, so nimmt die Gelatinemembran Kochsalz mit Wasser reichlich in sich auf und erhält jetzt ein geringes Lösungsvermögen für Eiweißkörper, wie sich aus der geringen, jetzt erfolgenden Diffusion ergibt. VOIT und BAUER (58) haben auch im Dickdarm bei Eiweißklystieren eine ergiebige Resorption nur bei reichlichem Kochsalzzusatz konstatieren können. Für Albumosen und Peptone, die ja durch tierische Membranen leichter diffusibel sind, käme allerdings ein etwaiger Glutingehalt der resorbierenden Zellen in Betracht. Auch an das Lezithin müssen wir denken, da es bekannt ist, daß dieser Körper mit Eiweißkörpern lockere Verbindungen eingeht, so mit Vitelin im Dotter und mit

Hämoglobin in den roten Blutscheiben. Sehr wahrscheinlich ist es, daß die Eiweißkörper untereinander lockere Verbindungen eingehen, daß also Protoplasma, welches die einen Eiweißkörper gelöst enthält, Affinitäten zu anderen Eiweißverbindnugen zeigt; doch muß betont werden, daß die Frage nach dem Eindringen der Eiweißkörper in den Protoplast noch der Erledigung bedarf. Über die Resorption von Polysacchariden durch das Zellplasma liegen noch keine ganz sicheren Beobachtungen vor. Ruhende Muskel vom Frosch in Glykogenlösung gelegt, nehmen kein Glykogen in sich auf, selbst für die Leberzellen ist noch kein Speicherungsvermögen für im Blute vorbeipassierendes Glykogen nachgewiesen, auch in den Pflanzenzellen ist zwar die Tatsache der Wanderung und Wiederaufspeicherung der Stärke bekannt, aber nicht, ob es sich dabei nicht um eine Spaltung und Rekonstruktion des Stärkemoleküles handelt. Für Mono- oder Disaccharide ist allerdings für eine ganze Reihe von Zellen die Aufnahme in den Protoplasten erwiesen, wenn auch selbst diesen Stoffen gegenüber die einzelnen Pflanzen sich verschieden verhalten, und nicht jeder Protoplast Glykose und Rohrzucker passieren läßt.

Für die Zuckerarten kommt im Plasma wiederum das verbindungsreiche Lezithin in Betracht, da nachgewiesen ist, daß bei Zusammenbringen von Lezithin und Glykose eine Verbindung entsteht, welche mit dem länger bekannten Jekorin identisch zu sein scheint; doch gilt die Affinität des Lezithins nicht bloß der Glykose, sondern auch Galaktose, Lävulose und andere Saccharide bilden solche Verbindungen. Bei der eminent reaktionsfähigen Aldehydgruppe oder Ketongruppe der Zuckerarten kommen übrigens eine Menge der im Plasma vorhandenen Stoffe als Zucker anziehend in Betracht; selbst so indifferente Salze wie das borsaure Natron werden ja durch bloßes Hinzufügen von Zuckerlösung zerlegt, wie der Umschlag der Reaktiou dieses Salzes beweist. Das Eindringen der löslichen Zuckerarten in den Protoplast ist daher leicht verständlich, ebenso wie das von beliebigen Säuren, Basen und Salzen. Wir wissen, daß die Eiweißkörper chemisch sich wie Amidosäuren verhalten, das heißt je nach dem dargebotenen Körper Affinitäten zu Säuren sowohl wie zu Basen zeigen, in Folge der gleichzeitigen Anwesenheit von — NH_2- und — $COOH$-Gruppen. Es ist klar, daß schon allein wegen der beständig wechselnden Kohlensäuremenge in lebenden Protoplasten es nie zu einem konstanten Säure- oder Basenbildungsvermögen in den Organismen kommen kann, wodurch ein osmotischer Gleichgewichtszustand der Zellen in alkalischen oder sauren Medien unmöglich gemacht ist.

Für die Salze der Mineral- und Pflanzensäuren besteht wohl für alle nackten Plasmamassen eine gewisse Aufnahmefähigkeit, die allerdings sehr stark mit dem Quellungszustand des Plasmas variirt, ganz gleich, ob es sich um nötige, unnötige oder sogar sehr schädliche Stoffe handelt; eine bemerkenswerte Ausnahme machen die roten Blutscheiben, welche bei

manchen Tierspezies den Natronsalzen und auch anderen Stoffen, wie Glykose, den Eintritt verwehren. Bei diesen Blutscheiben handelt es sich allerdings nicht um vollwertige Zellen, immerhin sind wir bei ihnen über den chemischen Grund dieser Aufnahmeverweigerung nicht im Klaren, da wir keine Körper kennen, welche wohl Affinität zu Chlorkalium, aber nicht zu Chlornatrium haben.

Eine merkwürdige Übereinstimmung zeigt das Verhalten lebender Zellen bei der Aufnahme der Salze mit den Quellungserscheinungen, welche HOFMEISTER (81) an Leimplatten studiert hatte. Seine Resultate stimmen so genau mit den am lebenden Darm von HEIDENHAIN gemachten Versuchen über die Resorption von Salzlösungen überein, daß ein genaueres Eingehen auf die Quellungserscheinungen unerläßlich erscheint, wenn man die Resorption von Salzlösungen im Säugerdarm verstehen will. HOFMEISTER untersuchte die Quellung gewogener Leimscheiben von bestimmter Dicke in Lösungen verschiedener Salze von wechselnder Konzentration, um aus der Zunahme an Wasser und Salz auf die Beinflussung des Quellenvorganges durch die chemische Natur der Salze und durch die Variationen der Konzentration zu schließen. So fand er, daß es Salze gibt, welche die Quellung behinderten, wie Natriumsulfat und die pflanzensauren Natriumsalze, andere, welche die Quellung begünstigten, wie die Halogenverbindungen von Kalium, Natrium und Ammonium. Für Kochsalz speziell fand er, daß sich die Wasseraufnahme erhöhte mit steigender Konzentration der dargebotenen Lösung bis zu einem Maximum, um dann abzusinken. Die Salzaufnahme erhöhte sich mit steigender Konzentration proportional. Die Quellung des Leimes wurde gesteigert durch die Anwesenheit des Chlornatriums von 0,2 bis 17,68 %. Wasserhaltiger Leim nimmt mehr Salz als Wasser im Verhältnis auf; die Konzentration der eintretenden Lösung ist höher als die der dargebotenen Flüssigkeit, so daß es so aussieht, als ob dem Leim ein Auswahlvermögen zukäme. Bei Quellung in Tartratlösung war das Maximum der Quellung des Leimes bei 4 %. Bei höheren Konzentrationen wurde die Aufnahme dann wieder geringer als in Wasser. Das höhere Wasseranziehungsvermögen bedingt also bei den zwei und mehrbasischen Salzen eine Erniedrigung des Quellungsmaximums. Dieselbe Erscheinung zeigten nicht nur Salze, auch andere Stoffe. So bewirkten Rohrzucker und Alkohol in geringen Konzentrationen stärkere Quellung, als in Wasser, in größerer Wasserentziehung. Aus Farbstofflösungen holte sich Leim den Farbstoff, so daß die Konzentration des Farbstoffes im Leim 17 bis 30 mal größer wurde als in der gebotenen Lösung. Aus einer verdünnten Methylviolettlösung nimmt der Leim relativ etwas mehr Farbstoff auf, als aus einer konzentrierten, absolut aber etwas weniger, so daß die Farbstoffaufnahme mit der Konzentration steigt, aber nicht proportional. HEIDENHAINS Sätze für die Resorption im Darm lauteten nach seinen Versuchen: „Die Aufnahme von Wasser und von Salz erfolgt unabhängig eine von der anderen.

Die Wasseraufnahme aus einer Salzlösung hat bei einer bestimmten Konzentration ein Maximum, die Aufnahme von destilliertem Wasser sowie von Wasser aus einer konzentrierten Salzlösung bleibt hinter diesem Maximum zurück. Die Menge des aufgenommenen Salzes steigt unabhängig von der Wasseraufnahme oder im Gegensatz zu ihr bei der Zunahme der Konzentration." Alle diese Sätze gelten wirklich für die Quellung von Leim in Salzlösungen, wir brauchen also bloß anzunehmen, daß sich die Quellungsvorgänge in Plasma ähnlich verhalten, wofür das tatsächliche Verhalten von Protoplasma in Salzlösungen spricht, um diese Erscheinungen, welche HEIDENHAIN zu der Aufstellung einer unbekannten Triebkraft bei der Resorption geführt haben, die nur von Lebenserscheinungen des Protoplasmas der Darmepithelzellen erklärt werden könnte, auf die mechanischen Gesetze der Quellung und Osmose zurückzuführen. So einfach die Verhältnisse nun sind, wo es sich um die Affinitäten zweier chemischer Körper handelt, so kompliziert werden sie, wenn mehrere Körper mit verschiedenen und verschieden großen Affinitäten in Betracht kommen. Am einfachsten lagen ja stets die Verhältnisse für die Resorption des Sauerstoffes, wo die Unabhängigkeit der Aufnahme von physikalischen Drucken und von der Vermengung mit anderen Gasen längst bekannt ist. Hier war eine Verbindung bekannt, das Hämoglobin, welche den Sauerstoff in einer vom Druck unabhängigen Menge aufnahm, und nur solche Verbindungen, welche nach Äquivalenten erfolgen, waren bisher der Gegenstand eingehender Forschungen.

Im Prinzip wird an dem Wesen der Resorption nichts geändert, ob die chemische Affinität zu Verbindungen nach Äquivalenten führt, oder ob die entstandene Verbindung mit den physikalischen Faktoren, Druck, Temperatur, variiert, und durch das Vorhandensein von andern Körpern mit gleichen Affinitäten sofort zerlegt wird. So wird die Sauerstoffaufnahme des Hämoglobins sofort geändert, wenn sich in einem Raum neben O- noch CO- und N_2O-Molekülen befinden, ebenso die Salzaffinität des Leimes durch die Gegenwart von Wassermolekülen. Die Verhältnisse komplizieren sich nur so außerordentlich für die im Plasma vorkommenden Verbindungen durch die Zahl der Affinitäten. Während für das Hämoglobinmolekül nicht viel mehr als vier Affinitäten sichergestellt sind, zu Lezithin, Sauerstoff, Kohlenoxyd und Stickoxydul, von denen physiologisch nur die beiden ersten in Betracht kommen, haben bei dem wasserhaltigen Leim die Untersuchungen HOFMEISTERS Affinitäten zu fast allen untersuchten Stoffen ergeben, so zu allen Salzen, Zucker, Alkoholen, den verschiedensten Farbstoffen. Wenn uns bei der Beschäftigung mit diesen zahllosen Affinitäten ein Gefühl der Unbefriedigung überkommt, daß dieses große Gebiet vorläufig nur empirisch durchforscht werden kann, da keine theoretische Erwägung uns ahnen läßt, zu welchen Körpern ein bestimmter Stoff Affinitäten zeigen wird, so müssen wir uns damit trösten, daß wir auch

für die nach Äquivalenten erfolgenden Verbindungen nicht besser daran sind. Warum ein Hämoglobinmolekül sich mit Sauerstoff, aber nicht mit Stickstoff verbindet, wissen wir ebenso wenig, wie wir erklären können, warum ein Stoff im Pflanzenplasma Affinität zu Methylenblau, aber nicht zu Indigokarmin besitzt. Um dies zu verstehen, müßten wir eine genaue Kenntnis von der räumlichen Anordnung und von der absoluten Größe und Gestalt der Atome besitzen, also Kenntnisse von dem, was wir die Anatomie der Moleküle nennen würden. Zu einer solchen existieren bisher aber nur Ansätze. Wenn wir daher jetzt die Aufnahme eines Stoffes in das lebende Plasma beobachten, so müssen wir es als Erklärung hinnehmen, wenn wir einen Stoff im Plasma finden, der Affinität zu dem aufgenommenen Körper besitzt. Eine quantitative Berechnung der Affinität zum Wasser ist uns für die im Wasser löslichen Körper durch die Arbeiten von VAN'T HOFF schon ermöglicht worden, und so dürfen wir hoffen, daß auch für die Affinitäten zwischen zwei beliebigen Körpern ein Maß sich wird finden lassen. Erst dann können wir bei genauer Kenntnis der chemischen Zusammensetzung versuchen, die Resorptionserscheinungen im Plasma nicht nur qualitativ, wie bisher, sondern auch quantitativ zu verstehen und annähernd vorauszuberechnen.

Die Erscheinungen der Stoffaufnahme bei dem denkbar einfachsten Protoplasten, die wir bisher diskutiert haben, werden stets kompliziert durch die Erscheinung der Abgabe von Stoffen an das umgebende Medium, welche für die zu beobachtenden osmotischen Erscheinungen von der größten Wichtigkeit sind, da die abgegebenen Stoffe eine chemische Wirkung auf den zu resorbierenden Körper ausüben können, der die Aufnahme in den Protoplast entweder erleichtert, oder auch unmöglich machen kann. Bei der Fettaufnahme in den Protoplasten ist schon darauf hingewiesen worden, daß manches Plasma keine Affinität zu Neutralfetten besitzt. Solches könnte also auch in das Plasma nicht eindringen, wenn nicht von der Zelle Stoffe abgesondert werden, die das Neutralfett in resorptionsfähige Verbindungen spalten. Diese Abgabe von Enzymen erfolgt nun wegen einer mechanischen Affinität zwischen Enzym und zu spaltendem Körper nicht unabhängig von der Gegenwart des zu resorbierenden Stoffes. Für das quellende Fibrin ist nachgewiesen, daß es Pepsin aus der verdünntesten Lösung quantitativ bei der Quellung in sich aufspeichert also eine große Affinität zu Pepsin besitzt; es ist wahrscheinlich, daß für die anderen Enzyme das Gleiche gilt, daß also quellende Stärke die Diastase, emulgiertes oder flüssiges Fett das Steapsin in sich aufnimmt. Da nur ein Körper aus dem Plasma auf osmotischem Wege nur in die umgebende Lösung übertreten kann, wenn diese einen Körper enthält, der eine Affinität zu dem exosmierenden besitzt, so haben wir es hier bei der Nahrungsaufnahme der einfachsten Organismen mit einer mechanisch zu erklärenden Erscheinung von Zweckmäßigkeit zu tun. Ein Protoplast, der Pepsin, Diastase und

Steapsin enthält, verliert Pepsin nur an eine umgebende eiweißhaltige Lösung durch Osmose[1], Diastase nur an Stärke und Glykogenlösung, Steapsin nur an Fett, das sich in molekularer Nähe befindet. Die Gesetze für die Exosmose sind dieselben wie für die Endosmose, deshalb gelangt eine chemische Verbindung ebensowenig in den Protoplast hinein, wenn sie nicht in diesem einen Stoff in solcher Menge vorfindet, daß die Gesamtaffinität zum Protoplasten hin größer ist, als die zu dem lösenden Medium, wie kein Körper dem Protoplast entzogen wird durch Osmose, wenn nicht das umgebende Medium, oder darin gelöste Körper eine höhere Affinität besitzen, als die Körper im Plasma. Nehmen wir an, daß nur Fett eine solche Affinität zu Steapsin besitzt, und wir wissen von keiner anderen, so wird der Protoplast, wie es die höchste Zweckmäßigkeit verlangt, nur dann von seinem Enzymvorrat etwas abzugeben brauchen, wenn die Wirksamkeit des abgegebenen Stoffes ihm in der nun ermöglichten Resorption wieder zugute kommt. Ohne Berücksichtigung der Affinität würde die so geregelte Abgabe der Enzyme den Eindruck eines bewußt zweckmäßigen Vorganges machen müssen, und daß dies auch der Fall gewesen ist, können wir aus Bunges Einleitung in die physiologische Chemie deutlich ersehen.

Die wichtigsten osmotischen Vorgänge bei allen Organismen beziehen sich auf den Wasseraustausch zwischen Protoplast und Umgebung, zugleich sind die osmotischen Vorgänge dabei die allerverwickeltsten, da das Wasser zu fast allen im Protoplasten vorkommenden Stoffe Affinitäten besitzt und Stoffe, welche in Wasser unlöslich, unquellbar und unbenetzbar sind, im Protoplasma wohl vorkommen, aber nie im Stoffwechsel der Organismen als solche benutzt werden können. Es wäre völlig verfehlt, die Anziehung, welche der Protoplast auf Wasser ausübt, etwa durch die Gefrierpunktserniedrigung, oder den Dampfdruck, oder das elektrische Leitungsvermögen von Protoplasmamassen messen zu wollen. Ganz abgesehen davon, daß es Protoplasma ohne Zellsaft, ohne Einschüsse, ohne fremde Bestandteile gar nicht geben kann, daß wir es uns nicht als nur chemisches Individuum denken können, ist eine Beziehung zwischen den obengenannten Faktoren und der Wasseranziehung, etwa im Sinne der Gasgesetze, für alle quellbaren Körper nicht vorhanden, weshalb auch allen bisherigen Molekulargewichtsbestimmungen von Stärke und Eiweißlösungen die Größen bis zu 35000 ergeben haben, keine reale Bedeutung zukommt; man hätte leicht noch viel größere Zahlen erhalten können, wenn man nur konzentrierte Lösungen verwendet hätte, da diese Körper keine Proportionalität zwischen obigen physikalischen Faktoren und der Konzentration aufweisen. Wir können nur sagen, daß das Wasseranziehungsvermögen des Protoplasmas gemessen wird durch das Gleichgewicht mit einer Lösung, deren gelöster Körper gar keine Affinität zu Protoplasma hat, und diese sind nicht eben zahlreich. Aber auch dann würde jede Temperaturschwankung,

[1] Für Sekretion aus einer Zelle gelten obige Erwägungen natürlich nicht.

im Gegensatz zu zwei isotonischen Lösungen, das Gleichgewicht verschieben, so daß es in Wirklichkeit zu einem Wassergleichgewichtszustand zwischen einem Organismus und seiner Umgebung nicht kommen kann. Es ist unmöglich, alle Vorgänge im Protoplasma zu berücksichtigen, bei welchen es zu osmotischer Wasserbewegung kommt, da alle physikalischen Bewegungen mit Wasserveränderung verbunden sind, und auch bei fast allen chemischen Prozessen die Wassermenge im Plasma wächst oder sich vermindert, da Wassereintritt ins Molekül und Wasseraustritt aus demselben gerade das Wesen der chemischen Vorgänge ausmacht, welche für die Lebewesen charakteristisch sind. Wenn wir berücksichtigen, daß jeder chemische Vorgang, bei dem irgendwelche Moleküle neu entstehen oder gebunden werden, oder selbst Vorgänge, bei welchen die Gesamtzahl der Moleküle unverändert bleibt, durch Änderung der vorhandenen Affinität zu Wasser eine Ortsbewegung von Wasser im Organismus zur Folge haben müssen, werden wir es begreiflich finden, daß die Bewegungserscheinungen in Lebewesen nur zur Ruhe kommen können bei Abwesenheit von nicht chemisch ganz fest gebundenem Wasser. Mit der Eintrocknung verschwinden sämtliche Lebensäußerungen, um mit erneuter Wasserzufuhr sich wieder einzustellen, zum Zeichen dafür, daß die osmotische Wasserbewegung in der lebendigen Substanz im Verein mit der spezifischen chemischen Zusammensetzung das Wesen aller Lebensäußerungen ausmacht.

Nicht viel verwickelter als für den einzelnen Protoplasten liegen die Verhältnisse, wenn wir die osmotischen Vorgänge an einer einzelnen Membran verfolgen, die wir uns ja aus lauter selbständigen aber doch eng verbundenen Einzelwesen zusammengesetzt denken können. Fassen wir speziell die einzellige Epithelschicht im Darm der höheren Wirbeltiere ins Auge, so haben wir es hier mit Elementarorganismen zu tun, die ihre amöboide Beweglichkeit sehr wahrscheinlich eingebüßt haben, wenn sich nicht die Veränderung des Streifensaumes als letzte Reste einer solchen auffassen lassen, die aber nach keiner Richtung eine Differenzierung in funktioneller Hinsicht erfahren haben und gerade deshalb die größte Übereinstimmung ihrer Lebensäußerungen mit freilebenden, undifferenzierten, nackten Einzelzellen werden erwarten lassen. Von der Umwandlung der Darmepithelzellen in Becherzellen und damit in spezifisch sekretorisch funktionierende Zellen mit ausgesprochener Differenzierung soll vorläufig noch abgesehen werden. Wir brauchen aber bloß zu fragen, inwieweit durch die Zusammenfügung in einen Verband die an Einzelzellen gewonnenen Ergebnisse modifiziert werden müssen. Zunächst sind die Zellen wohl durch Ausläufer miteinander organisch verbunden und bilden so eine gewisse chemische Einheit, da gerade für die Darmzellen die Kontinuität der Plasmaverbindungen sichergestellt ist, andererseits aber sind sie durch eine Kittsubstanz von einander getrennt, die eine ganz andere Zusammensetzung und damit auch andere Affinitäten zu den Körpern, deren Resorption in Frage kommt,

besitzt. Wenn daher ein Körper aus der Darmhöhle verschwindet, werden wir noch nicht sagen können, daß er vom Plasma aufgenommen werden muß, denn er kann ja seinen Weg auch durch die Kittsubstanz allein gefunden haben. Besitzen allerdings nachgewiesenermaßen weder Kittsubstanz noch Plasma Lösungsvermögen für einen Körper, der doch resorbiert wird, so ist es für diesen sichergestellt, daß er nicht durch Osmose aus dem Darm hätte entfernt werden können; es müssen also andere als osmotische Kräfte etwa ein Filtrationsdruck, die Ursache seiner Resorption gewesen sein. Der fest-weiche Zustand des Protoplasmas bringt es mit sich, daß es dem mechanischen Eindringen fremder Körper fast gar keinen Widerstand entgegensetzt und auch das Durchfiltrieren von Flüssigkeiten leicht gestattet[1]. Mit diesen durchfiltrierten Flüssigkeiten können nun natürlich beliebige gelöste Moleküle eine Plasmaschicht passieren, auch solche, welche absolut keine Affinität zu irgendeinem Plasmastoff haben und deshalb auf osmotischem Wege nie in das Plasma gelangen könnten. So wird Indigokarmin weder vom Plasma der Darmzellen, noch von der Kittsubstanz gelöst; eine osmotische Aufnahme dieses Stoffes aus dem Darm in den Körper ist also eine Unmöglichkeit. Trotzdem kann man die Auflösung von Indigokarminlösung im Säugerdarm und das Durchtreten der gefärbten Flüssigkeit durch die Epithelzellen selber und durch die Kittsubstanz beobachten als besten Beweis dafür, daß hier andere als osmotische Kräfte in Betracht kommen. Es ist aber unmöglich, wie Heidenhain es getan hat, diese anderen Kräfte in die Darmepithelzellen zu verlegen und die Durchwanderung als Lebenstätigkeit eben dieser Zellen aufzufassen, da auch die freilebenden Zellen dem Indigokarmin den Zutritt zu ihrem Plasma verwehren und ihnen bei Abwesenheit von amöboider Beweglichkeit gar keine Möglichkeit gegeben ist, einen Stoff in sich aufzunehmen, zu dem ihr Plasma keine Affinität besitzt. Wenn dies der Körper der höheren Tiere doch vermag, so stehen ihm besondere Mittel zur Verfügung, die den einzelnen Wesen mangeln; den einzelnen Darmzellen aber können wir keine anderen Fähigkeiten zuschreiben, als sie den Elementarorganismen überhaupt zukommen und ebensowenig der Epithelschicht als Ganzem, da durch die Vereinigung in einem großem Verbande noch keine qualitativ neuen Kräfte hinzukommen. Quantitativ allerdings hat die Leistungsfähigkeit der Epithelzellenschicht durch die Vereinigung zu einem festen Verband eine große Zunahme erfahren. Schon daß nicht bloß das Zellplama sondern auch die Kittsubstanz für die Osmose in Frage kommt, also ein neuer chemischer Körper mit neuen Affinitäten, ist ein großer Gewinn für die resorbierende Funktion der Zellschicht; für die zweite bei der Resorption im Säugerdarm wirksame Kraft, die Filtration, kommt noch die erhöhte Durchlässigkeit der Kittschicht für durchfiltrierende Flüssigkeiten hinzu. Durch die direkte Kommunikation der Wurzelausläufer

[1] Tierische künstliche Membranen verhalten sich allerdings ganz anders als Z... protoplasma.

der einzelnen Zellen wird die Resorptionskraft besonders günstig gelegener Darmpartien aber noch erheblicher begünstigt. Wie wir gesehen haben, strömen die resorbierten Stoffe immer nach den Stellen, wo noch Aufnahmefähigkeit für sie vorhanden ist. Sind die Affinitäten der einzelnen Zelle für den zu resorbierenden Körper gesättigt, so wird durch ein Abströmen der aufgenommenen Stoffe durch die Plasmaverbindungen in noch ungesättigte Zellen immer wieder eine Potentialdifferenz aufrecht erhalten, welche eine weitere Resorption ermöglicht, so daß theoretisch die Epithelzellenschicht des ganzen Darmes in Betracht kommt, wenn auch nur ein kleiner Teil des Darmes mit dem zu resorbierenden Körper in Berührung ist. In der Tat hat sich an Resektionsversuchen ergeben, wie sehr die einzelnen Darmstrecken sich vertreten können in ihren Funktionen, und wie wenig es merklich ist, wenn große Strecken Darm reseziert werden oder durch Krankheiten der Verdauungstraktus auf weite Strecken seines resorbierenden Epithels beraubt ist; hier wird allerdings die Maximalleistung der Resorption mit Verminderung der Zahl der resorbierenden Zellen sinken müssen, aber die Maximalleistung wird physiologischer Weise gerade wegen des innigen Zellverbandes nie beansprucht. Der Stofftransport von Zelle zu Zelle hat wohl bei höheren Tieren und Pflanzen eine Ablösung erfahren durch die Bewegung gemeinsam ernährender Säfte, aber ganz ist diese primitive Funktion auch bei den höchsten Tieren nicht erloschen und spielt vielleicht eine größere Rolle als wir heute noch glauben, wegen der Schwierigkeit der direkten Beobachtung. Nur den Transport der Farbstoffe oder von gefärbtem Fett können wir sichtbar machen. Wenn nun auch den meisten Epithelzellen die gleiche Funktion zukommt, dürfen wir doch bei der eminenten Langsamkeit des direkten Austausches nicht bei allen Zellen immer die gleichen Zustände erwarten. So findet man bei der Fettresorption oft einige Zellen schon ganz angefüllt mit Fett, während benachbarte ohne ersichtlichen Grund keine Resorption erkennen lassen wollen. Da die Zusammensetzung des Zellplasmas fortwährend durch den Austausch von Stoffen mit dem Kern geändert wird, so werden wir erwarten dürfen, daß für die Resorptionsverhältnisse eine beginnende oder abgelaufene Kernteilung von dem größten Einfluß sein wird. Fortwährend dringen auch Wanderzellen in das Epithel vor, zerfallen hier und verschaffen den benachbarten Zellen eine chemische Differenz den Zellen gegenüber, welche von Wanderzellen frei geblieben sind; zerfallen sie nicht, so werden sie dort sehr wahrscheinlich den berührenden Zellen gewisse Stoffe entziehen oder zuführen müssen.

Bedenkt man, wie nach reichlicher Leukocyteneinwanderung in fast allen Organen eine rege Proliferation der sonst seßhaften gewebsbildenden Zellen eintritt, wie bei beginnenden Karzinomen ein dichter Wall von [illegible]kocyten die Stelle anzeigt, wo in kurzem eine rapide Zellteilung und [illegible]ung stattfinden wird, so erscheint es sehr wahrscheinlich, daß die [illegible] die benachbarten Zellen Stoffe abgeben, welche direkt zur

Kernteilung Veranlassung geben. Vor allem werden wir dabei an den großen Reichtum der Leukocyten an Kernstoffen denken müssen; die Plasmamenge ist ja bei diesen Zellen oft sehr gering. Während der mitotischen Teilung sind nun alle nach außen gerichteten Lebenstätigkeiten der Zelle auf ein Minimum beschränkt, wenn es auch nicht in jedem Falle, wie so oft bei einzelnen Organismen, zur Ausbildung einer Membran kommt, welche jeden osmotischen Stoffaustausch verhindert. Wir werden daher annehmen müssen, daß die in reichlicher Zellteilung begriffenen Zellen in der Tiefe der LÜBERKÜHNschen Drüsen bei der Resorption nicht die gleiche Rolle spielen wie die Zellen der Zottenperipherie, bei denen Mitosen verhältnismäßig selten angetroffen werden. Wir müssen daher im Darm an eine Arbeitsteilung der Epithelien denken: die einen haben die Funktion der Resorption, die anderen haben für den Ersatz der bei der Arbeit verbrauchten Zellen zu sorgen. Noch andere haben speziell sekretorische Funktion. Daraus ergibt sich wohl schon, daß die Größe der Resorption an einer solchen aus verschieden sich verhaltenden Einzelzellen zusammengesetzten Membran nicht berechnet werden kann aus der Summe der vorhandenen Zellen, etwa durch Multiplikation der osmotischen Leistung einer Zelle mit der Anzahl der Zellen. Es kommen hier noch die für die Osmose wesentlichen Zustände der einzelnen Zellen in Betracht.

Wir müssen deshalb untersuchen, wie sich die osmotische, resorbierende Leistungsfähigkeit der Darmepithelzelle ändert, wenn sie sich in eine Becherzelle umwandelt. Letztere kommen im Dünndarm und Dickdarm, je nach den verschiedenen Resorptionsverhältnissen, in wechselnder Menge vor; im Hungerzustand sind sie so zahlreich, daß man ihre Menge manchmal auf ein Drittel aller vorhandenen Zellen schätzen möchte, bei andauernder Resorption nimmt ihre Zahl ab. Mit der Umwandlung in eine Becherzelle nimmt die Resorptionsfähigkeit der Epithelzelle ganz bedeutend ab und erlischt während der Ausstoßung des Sekretes ganz, es handelt sich also um einen völligen Funktionswechsel. Nimmt schon das diosmotische Vermögen einer jeden Zelle ab durch Anhäufung eines spezifischen Sekretes, welches eine viel einfachere Zusammensetzung und damit eine viel geringere Zahl von Affinitäten zu anderen Stoffen hat als das Plasma, so erlischt jede Möglichkeit der osmotischen Stoffaufnahme während der Ausstoßung des Sekretpfropfes in den Darm. Die Diffusionsvorgänge, und um solche handelt es sich bei der Osmose, gehen so langsam vor sich, daß jede noch so langsame, mechanische, entgegengesetzt gerichtete Strömung sie aufhebt. So braucht 1 mg Rohrzucker nach STEPHAN 2 Jahre 7 Monate, um sich aus einer 10%igen Lösung nur 1 m weit im Wasser fortzubewegen, 1 mg mancher Eiweißsorten würde hunderte von Jahren brauchen, um denselben Weg zurückzulegen. Nicht nur die Ausstoßung eines solchen Sekretpfropfes, sondern jede Sekretion der

resorbierenden Zellen wird daher die Aufnahme von Stoffen herabsetzen oder ganz unmöglich machen; wir werden daher die Resorptionsresultate im Magen und Darm nur verstehen können, wenn wir über die Art und Menge einer etwaigen dabei stattfindenden Sekretion im klaren sind, da ja auch, abgesehen von der Behinderung der osmotischen Vorgänge, während der Sekretion das ausgestoßene Sekret die zu resorbierende Lösung verdünnt und so bei der Analyse des Rückstandes eine scheinbar größere Aufnahme des gelösten Körpers als des Wassers vortäuscht.

Bei den Heidenhainschen Resorptionsversuchen und denen seiner Nachfolger ist nun auf eine etwaige Fälschung der Resultate durch Sekretion bisher nicht die genügende Rücksicht genommen worden, ebenso wenig wie auf die mechanische Aufsaugung, die auf der Tätigkeit der Muskulatur beruht, ohne welche wir die Vorgänge im Darm überhaupt nicht verstehen können. Unter Sekretion ist hier nur die Ausstoßung von Flüssigkeiten durch Nerveneinfluß und durch andere als osmotische Kräfte gemeint, welche den diosmotischen Austausch von Stoffen und Wasser zwischen der Zelle und der umgebenden zu resorbierenden Lösung gegenübergestellt wird. Leider haben die Untersuchungen über die Absonderung des Darmsaftes zu so widersprechenden Resultaten geführt, daß wir uns über die Größe der Sekretionsvorgänge im Darm noch keine sicheren Vorstellungen bilden können und wir uns hier vorläufig mit einer Aufzählung der Versuchergebnisse über die Absonderung von Darmsaft begnügen müssen. Für die großen in den Darm mündenden Drüsen, welche genetisch ja nur als Ausstülpungen der Darmwand zu betrachten sind, haben die Arbeiten von Pawlow[1] und seiner Schüler eine so genaue Übereinstimmung zwischen dem abgeschiedenen Sekret und den Anforderungen, welche der zu resorbierende Körper stellt, bewiesen, daß wir nicht annehmen können, daß sich die einzelne Darmzelle anders verhalten wird. Eine Erklärung für diese Tatsachen, z. B. daß bei Fettnahrung ein Sekret abgesondert wird, das besonders wirksam an fettspaltendem Enzym ist, besitzen wir nicht. Bei der einzelnen Zelle konnten wir wohl die wunderbare Übereinstimmung zwischen zu lösendem Körper und abgesonderten Enzym auf osmotischem Wege erklären, im Darm der Wirbeltiere handelt es sich aber um eine durch Nerveneinfluß auf reflektorischem Wege hervorgerufene Sekretion ohne osmotische Kräfte und ohne direkte Berührung mit dem zu resorbierenden Körper.

Die Tatsache, daß der Dünndarm ein spezifisches Sekret abzusondern imstande ist, ist keine unbestrittene. So erhielten Bidder und Schmidt[2] aus den Dünndarmschlingen, auch wenn sie bei nüchternen Tieren vom Duodenum an den ganzen Dünndarm unterbanden, nur ein paar Tropfen Flüssigkeit; selbst nach Einbringung von Pfefferkörnern und Schrot war

[1] J. D. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898.
[2] Funke, Lehrbuch der Physiologie. Leipzig 1854. S. 221.

die Absonderung nicht reichlicher. HOPPE-SEYLER[1] zweifelt an der physiologischen Absonderung von Darmsaft, indem er schreibt: „Ein irgendwie gesicherter Nachweis, daß eine Sekretion von Darmsaft existiere und daß dieselbe von den LIEBERKÜHNschen Drüsen als wahren Drüsen ausgeht, ist nicht geliefert. Letztere sind nur Ausstülpungen der Schleimhaut, mit dem Zweck, die resorbierende Darmfläche zu vergrößern. Den Ansichten dieser Forscher stehen aber so viel positive Resultate über die Gewinnung von reichlichen Sekretmengen gegenüber, daß wir an einer ausgesprochen sekretorischen Funktion einzelner Darmepithelzellen nicht zweifeln dürfen, abgesehen von den Becherzellen, deren Muzinproduktion ja sichergestellt ist. THIRY[2] überzeugte sich davon, daß aus seinen Darmfisteln nach mechanischer, chemischer und elektrischer Reizung Sekret zu erhalten war, HERRMANN sprach die Masse, welche sich in isolierten Dünndarmringen nach einiger Zeit ansammelt, für eingedicktes Sekret der Dünndarmschleimhaut an. LEUBE[3], QUINCKE[4], SCHIFF[5], PASCHUTIN konnten stets Darmsekret aus Darmschlingen erhalten, welches etwa 97 % Wasser enthielt. Durch Vagusreizung hat man kein Darmsekret erhalten können, wohl aber fand MOREAU[6] eine reichliche Flüssigkeitsansammlung in einem Darmstück, das mit dem Netz in Verbindung gelassen war, dessen sämtliche zuführende Nerven durchschnitten worden waren. Selbst wenn wir diese abgesonderte Flüssigkeit wegen der Ähnlichkeit ihrer Zusammensetzung mit dem Blutserum als Transsudat auffassen wollen, wie es HOPPE-SEYLER tat, haben wir es hier doch mit einer für das Studium der Resorptionsvorgänge äußerst wichtigen Erscheinung zu tun. Wenn nach Durchschneidung der Nerven eine solche Flüssigkeitsansammlung in Darm statthat, so müssen wir eine solche auch bei der Resorption von Stoffen erwarten, welche lähmend auf diese Darmnerven wirken. Wir dürfen dabei nicht bloß an spezifisch nervenlähmende Gifte denken, sondern jeder Körper, der lebendes Protoplasma zu schädigen imstande ist, wozu schon konzentrierte Lösungen ganz beliebiger Salze gehören, wird bei der Resorption durch die Lymphgefäße mit den Darmnerven in Berührung kommen, die überall von Lymphgefäßen umscheidet sind und eine solche Flüssigkeitsansammlung im Darm bewirken müssen, die von Osmose ganz unabhängig ist, da sie ja auch durch die bloße Nervendurchschneidung bewirkt werden kann. Die Wichtigkeit der Lymphgefäße für die Resorption wird an weiterer Stelle bewiesen werden können, die MOREAUschen Versuche werden also bei einer Diskussion der Wirkung von Abführmitteln im Darm nicht außer acht gelassen werden können. THIRY

[1] *Physiologische Chemie.* Berlin 1881. S. 275
[2] *Sitzungsbericht der Wiener Akad.* 1864. Bd. L. 1. S. 79.
[3] *Centralblatt für medic. Wissensch.* 1868. Nr. 19.
[4] *Dies Archiv.* 1868. Physiolog. Abtlg. S. 150.
[5] *Centralblatt für medic. Wissensch.* 1868. Nr. 23.
[6] Compt, rend. TLXVI. Nr. 11.

schätzte die Darmsaftmenge, die beim Hunde während einer Verdauungsperiode abgesondert wird, auf 364 g, Preyl[1] beim Schaf auf 2835 g. Claude Bernard hält sogar den Darmsaft für die Verdauungsflüssigkeit „par excellence“ und schreibt ihm dieselben Fähigkeiten zu wie einem Gemisch von Galle und Pankreassaft. Voits[2] Versuche bestätigen das Vorhandensein von Darmsaft und brachten ihn zu der Meinung, daß die Sekretion wichtiger Verdauungssäfte und die Ausscheidung von Stoffen, welche im Körper schon zirkuliert und demselben als Nährmaterial gedient haben, eine wesentliche Funktion der Darmzellen, besonders der Lieberkühnschen Drüsen, darstelle. So viele positive Versuche machen wohl die gegenteiligen Angaben von Hoppe-Seyler und Bidder und Schmidt hinfällig und werden uns veranlassen, bei dem Studium der Resorptionsverhältnisse im Darm nicht nur die osmotischen Verhältnisse zu berücksichtigen, sondern stets die Möglichkeit einer komplizierenden Sekretion in den Darm ins Auge zu fassen. Beachtenswert erscheint mir die Begründung, welche Opel[3] seiner Ansicht von der sekretorischen Funktion der Darmepithelien, besonders der Lieberkühnschen Drüsen gibt. Wenn auch neuere Untersuchungen die amöboide Tätigkeit nicht bestätigen konnten, so bleibt doch der Grundgedanke, der die Darmzelle als tätig betrachtet, ein durchaus richtiger. Es wird natürlich nicht jede Darmepithelzelle imstande sein, alle jene Tätigkeiten in gleichem Maße auszuüben, wie dies aus hochdiffenzierten Drüsenorganen stammende Verdauungssäfte vermögen. Aber so sehr auch die Tätigkeit der Darmepithelzelle durch das Vorhandensein der Verdauungssäfte gefördert wird, so besaß doch ursprünglich diese Zelle die Fähigkeit, auch ohne solche Hilfe ihre Tätigkeit auszuüben. Und es liegt kein Grund vor, warum sie diese Fähigkeit verloren haben sollte. Jede Darmepithelzelle muß als Einzelorganismus betrachtet werden, welcher die Fähigkeit besitzt, aus einem nur einigermaßen geeigneten Nährmaterial diejenigen Stoffe aufzunehmen, welche der Organismus braucht. Weil die großen Drüsen vom Darmepithel als ihrem Mutterboden abstammen, ist es nicht erforderlich, daß mit der Herausbildung dieser Drüsen das Darmepithel bei höheren Tieren seine ihm ursprünglich innewohnende Tätigkeit eingebüßt habe.“

Entscheidend für die Frage nach einer sekretorischen Funktion der Lieberkühnschen Drüsen scheint der Befund von Paneth[4] zu sein, welcher in der Tiefe der Lieberkühnschen Drüsen das Vorkommen von Zellen nachwies in einer ganzen Reihe von Säugerdärmen, welche in ihrem Bau sich deutlich von dem Zottenepithel unterschieden. Mit einem anderen

[1] F. Voit, Beiträge zur Frage der Resorption und Sekretion im Dünndarm, München 1893.

[2] A. a. O.

[3] Opel, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. Bd. II. Schlund und Darm. S. 497. Jena 1897.

[4] Paneth, *Centralblatt für Physiologie*. 1888. S. 255.

histologischen Bau ist aber eine andere Art des Funktionierens notwendig verbunden. Die PANETHschen Zellen erwiesen sich angefüllt mit körnigem Sekret nach Art der ALTMANNschen Granula in den typisch für die Sekretion differenzierten Epithelien, mit denen sie auch die Färbereaktionen teilen. Besonders am Mäusedarm konnte nun PANETH das Austreten dieses Sekretes in das Drüsenlumen an Schnittbildern nachweisen; auch im Menschendarm fand er ganz analog gebaute Zellen. OPEL[1] wendet sich ebenfalls mit ausführlicher Begründung gegen die Ansicht, daß wir es in den LIEBERKÜHNschen Drüsen nur mit Ausbuchtungen der Darmwand zum Zweck der Vergrößerung der resorbierenden Fläche zu tun haben, oder daß die PANETHschen Zellen Jugendformen der Zottenepithelien darstellen und wir es in den LIEBERKÜHNschen Drüsen nur mit Ersatzherden für zugrunde gehende Zottenepithelien zu tun haben. OPELS Untersuchungen an Ornithorrhynchus hatten ergeben, daß bei diesem Tier die Darmdrüsen weite Schläuche darstellen, welche nur durch äußerst enge Kanäle mit dem Darmlumen kommunizieren, wir also weder an ein Eindringen der Darmflüssigkeiten in die Drüsenschläuche, noch an ein Auswandern der Drüsenepithelien durch diese engen Öffnungen zum Zweck der Epithelregeneration glauben können. Wegen der Wichtigkeit, welche die Frage nach einer etwaigen beträchtlichen Sekretion in den Dünndarm für die Auffassung der Resorptionsvorgänge in diesem Organe hat, soll hier nicht übergangen werden, daß die LIEBERKÜHNschen Drüsen auch eine Nervenversorgung nach Art der echten Drüsen unzweifelhaft besitzen, während ein Eindringen von Nerven zwischen die Zottenepithelien nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. BERKLEY[2] sah die Nerven für die LIEBERKÜHNschen Drüsen von den Seitenzweigen der Zottennerven abgehen, welche ihrerseits vom MEISSNERschen Ploxus ausgehen. Er sah die feinen Zweige zwischen die Drüsenepithelien eindringen, konnte aber ihre genaue Endigungsweise nicht feststellen. Nehmen wir hinzu, daß beim Frosch selbst die einzelligen Schleimdrüsen von Nervenfäden umsponnen sind, so werden wir an dem Vorhandensein einer vom Nervensystem abhängigen, von den osmotischen Erscheinungen unabhängigen Sekretion in den Darm nicht mehr zweifeln können.

Die letztgenannten Tatsachen lassen es zweifelhaft erscheinen, ob die Becherzellen des Darmes wirklich, wie augenblicklich allgemein angenommen wird, nur metamorphosierte, im Absterben begriffene Darmepithelien darstellen, wofür ja die Tatsache der verschiedenen Häufigkeit dieser Zellart in den verschiedenen Stadien der Resorption und ihr völliges Verschwinden nach Pilokarpininjektion, wie es von HEIDENHAIN[3] angegeben wird, zu sprechen scheint. Die Vergleichung der Becherzellen mit dem Verhalten

[1] OPEL, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie. 1897. Bd, II,

[2] BERKLEY, *Anatomischer Anzeiger*. VIII. Jahrgang. S. 12—19.

[3] HEIDENHAIN, Handbuch der Physiologie von HERMANN.

der einzelligen Schleimdrüsen an niederen Tieren, bei denen eine wiederholte Sekretion schon durch das umspinnende Nervennetz sichergestellt ist, läßt obige Frage doch noch unentschieden erscheinen, besonders da auch in den Dickdarmdrüsen der höheren Säuger, die meist nur Becherzellen enthalten, durch keine Beobachtung ein massenhaftes Zugrundegehen der Drüsenzellen wahrscheinlich gemacht wird. Daß die Becherzellen im Dünndarm mit andauerndem Hungerzustand immer häufiger werden, scheint immerhin für die Annahme zu sprechen, daß die Darmepithelien, die durch die fortwährende Umspülung mit Nährflüssigkeit an eine exzessive Nahrungszufuhr gewöhnt sind, bei Abwesenheit einer solchen der schleimigen Metamorphose verfallen, man könnte aber auch daran denken, daß die empfindlichen, der Resorption dienenden Epithelzellen schnell zugrunde gehen im Hungerzustande und daß so die relative Menge der dauerhafteren Becherzellen ständig wüchse. Für die höheren Säuger ist die Zahl der Becherzellen im Darm stets eine so große, daß die Resorptionskraft, wie oben gezeigt, vermindert werden muß, gegenüber der Resorption durch ein zusammenhängendes, flimmerndes Zylinderepithel, wie wir es bei Evertebraten und noch im Darm von Petromyzonlarven finden; durch die riesige Oberflächenvergrößerung durch Zotten und Falten ist dieser Nachteil bei den höheren Tieren mehr als kompensiert. So schätzt Heidenhain (51) die Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche durch die Zotten auf das 23fache, wobei die Vergrößerung durch die Kerkringschen Falten noch gar nicht mitgerechnet ist. Rechnen wir die Länge des menschlichen Dünndarmes zu 5 m, die mittlere Weite zu 2 cm, eine 23fache Vergrößerung der resorbierenden Fläche und einen mittleren Durchmesser der einzelnen Epithelzelle zu 30 μ, so ergäbe sich eine Zahl von ungefähr 5100 Millionen Epithelzellen. Rechnen wir selbst die Hälfte der resorbierenden Fläche als durch Becherzellen eingenommen, so bleiben dem Menschen noch die osmotischen Kräfte von 2550 Millionen Elementarorganismen für die Resorption seiner Nahrung zur Verfügung, abgesehen von der Aufsaugung im Magen und Dickdarm, die ja auch nicht unbeträchtlich ist.

Bewirkt nun die Vereinigung dieser Einzelwesen zu einer Membran, daß sie nur mit einem kleinen Teil ihrer Oberfläche resorbieren können, während die freilebenden Zellen mit ihrer Gesamtoberfläche der osmotischen Wechselwirkung mit ihrer Umgebung unterliegen, so sind andererseits die Darmepithelien durch ihre Verbindung mit den Anfängen der Lymphgefäße und mit den Blutkapillaren so günstig gestellt für die Resorption, daß wir der einzelnen Darmepithelzelle mit ihrer kleinen resorbierenden Fläche ein bedeutend höheres Aufnahmevermögen zuschreiben müssen als einer gleichschweren freilebenden Zelle. Es ist schon berücksichtigt worden, daß durch die direkte Plasmakommunikation der Wurzelausläufer der Darmepithelien eine Aufnahmefähigkeit der Nachbarzellen einer gerade resorbierenden Darmzelle sich in der Weise geltend machen wird, daß

auf rein osmotischem Wege ein beständiges Abströmen der resorbierten Stoffe nach den Stellen stattfinden muß, wo noch Aufnahmefähigkeit vorhanden ist. In genau derselben Weise müssen nun das Blutplasma und die beständig sich erneuernde Lymphe wirkam sein und beständig der resorbierenden Zelle die eben aufgenommenen Bestandteile wieder entziehen. Dadurch muß das osmotische Energiepotential zwischen Epithelzelle und Darminhalt sich stets erneuern und ein ständiger Strom von Stoffen durch die Zelle hindurch aufrecht erhalten bleiben. Es ist leicht ersichtlich, wie sehr also die osmotische Leistung einer solchen Epithelzelle gesteigert ist einer freilebenden gegenüber, deren Aufnahmefähigkeit mit jedem aufgenommenen Molekül sich vermindern muß, weil die Aufnahmefähigkeit des Plasmas für Nahrungsstoffe doch immer eine sehr begrenzte ist und der minimale Stoffverbrauch der Einzelzelle nicht für eine schnelle Veränderung der aufgenommenen Nahrung sorgen kann Für die Darmepithelien kommt dagegen der Stoffverbrauch im ganzen Körper in Betracht, da die einzelnen Organe dem Blut und der Lymphe immer wieder die den Darmepithelien abgenommenen Stoffe ihrerseits entziehen bis theoretisch die Affinitäten im ganzen Körper gesättigt sind, wenn eine konzentrierte Lösung im Darm zur Verfügung steht. Verfolgen wir jetzt die Aufnahme eines bestimmten Körpers, des Fettes z. B., so werden sich also die Darmepithelien vermöge ihres Gehaltes an fettlösenden Stoffen, Lezithin, Seife, Galle u. a. beständig mit Fett beladen, solange noch ihre Affinität zu Fett größer ist als die der Stoffe, welche im Darminhalt das Fett in Lösung resp. Emulsion halten. Vermöge ihres Alkaligehaltes entzieht nun der allmählich sich mit Fett sättigenden Zelle die Lymphe, welche die Wurzelausläufer der Epithelzelle umspült, das aufgenommene Fett, und wie in jeder alkalischen Lösung zerstäubt das Fett in feinste Emulsion, welche dem Chylus das milchartige Aussehen verleiht. War die Lymphe, wie wir annehmen dürfen, mit der Epithelzelle vorher in Fettgleichgewicht gewesen, d. h. waren die Afffinitäten des Plasmas zu dem noch vo handenen Fett ebenso große wie die der kohlensauren Alkalien in der Lymphe, so muß jede Vermehrung des Fettgehaltes der Epithelzelle zu einem Übertritt des Fettes aus dem Plasma in die Lymphe führen, denn die Affinität des Plasmas zu Fett ist durch die erfolgte Aufnahme kleiner geworden, die der Lymphe hat sich nicht verändert, das Fett strömt also weiter nach der Stelle größerer Affinität, d. h. in die Lymphe. Die Kontraktion der Darmzotten wird jetzt die fetthaltige Lymphe in das Chylusgefäß befördern, während neue Lymphe aus den Kapillaren in die Umgebung der Darmepithelien gelangt, die jetzt wieder neue Fettmengen der Epithelzelle entziehen muß. Da das Fett nur äußerst langsam tierische Membranen passiert, die nicht mit Galle getränkt sind und dadurch ein höheres Lösungsvermögen für Fett erlangt haben, tritt das Fett nicht in die Blutgefäße über, in deren Lymphscheide der

Chylus sich teilweise bewegt, sondern gelangt durch die lymphbefördernden Kräfte, welche noch ausführlicher besprochen werden sollen, in den Ductus thoracicus und von da ins Blutgefäßsystem. Eine direkte Aufsaugung von Fett in die Kapillaren ohne Vermittelung osmotischer Kräfte ist zwar mehrfach behauptet aber nie bewiesen worden. Bei reichlichem Fettgehalt der Nahrung kann nun so lange Fett aufgenommen werden, daß das Blutserum selbst milchig getränkt erscheint (Serum lacteum). Häuft sich aber das Fett im Blutserum immer mehr an, so muß schließlich die Affinität der abgesonderten Lymphe zu Fett immer schwächer werden, bis schließlich den Epithelzellen durch die abgesonderte Lymphe selbst dann kein Fett mehr entzogen wird, wenn diese ihr Sättigungsmaximum erreicht haben. Sorgen nun nicht die Organe für fortwährendes Abfließen von Fett aus der Blutbahn in die Körperzellen oder für fortwährende Zerstörung von Fett, so muß ein Moment erreicht werden, wo sämtliche Zellen des Organismus und die gesamten Ernährungsflüssigkeiten mit Fett gesättigt sind. Dann kann von den Darmzellen auch unmöglich auf osmotischem Wege noch Fett resorbiert werden, denn wir haben ja gesehen, daß die osmotische Aufnahme nicht von einem gasartigen Druck gelöster Fettmoleküle im Darminnern herrührt, sondern daß die Bedingungen für die Aufnahme von Fett mit dem Vorhandensein eines noch nicht gesättigten fettlösenden Körpers im Plasma der resorbierenden Epithelien gegeben sind, ganz unabhängig von der hypothetischen Annahme eines Bewegungszustandes gelöster Moleküle, da auch festes Fett auf osmotischem Wege seinen Weg in die Darmepithelien finden würde, wenn es in molekulare Nähe der lösenden Schicht gelangte, Was Heidenhain zu der Ansicht bewog, daß unbekannte Lebenskräfte im resorbierenden Epithel, unabhängig von den Gesetzen der Osmose, eine Aufnahme der Nahrung bewirken, und daß unbekannte Kräfte es veranlassen, daß nur das Fett in die Chylusgefäße, Kohlehydrate, Eiweißkörper und Peptone, alle Wasser und Salze wie er meint, nur durch die Zottenkapillaren aufgesogen werden, war die Beobachtung, daß Lösungsmittel und gelöster Körper scheinbar unabhängig von einander in das Körperinnere aufgenommen werden. Nimmt man einen Gasdruck gelöster Körper als Ursache der osmotischen Erscheinungen an, so werden allerdings alle Erscheinungen der Osmose durch permeable Membranen unverständlich, nach den früher erörterten Annahmen über die Ursachen des osmotischen Überganges von Stoffen; infolge eines Lösungsvermögens der Membran erscheint ein solches Verhalten, wie es Heidenhain im Darm beobachtete, geradezu notwendig. In genau der gleichen Weise, wie es oben für die Annahme von Fett unter vorläufig einseitiger Berücksichtigung der osmotischen Erscheinungen geschildert wurde, wird durch Vermittlung des Blutplasmas die Aufnahmefähigkeit der Darmepithelien für jeden beliebigen Körper genau nach dem Körperbedürfnis auf osmotischem Wege reguliert. Besteht

in einem speziellen Organe ein starker Verbrauch einer chemischen Verbindung, so wird es dem vorbeiströmenden Blute diese Verbindung in erhöhtem Maße entziehen und so die Affinität des Blutes zu dem entzogenen Körper steigern. War vorher das Blutplasma in Gleichgewicht gewesen mit dem Plasma der Darmepithelien, so daß in der Zeiteinheit ebensoviel Moleküle aus dem Zellplasma in das Blut wie aus dem Blut in das Zellplasma übertraten, so wird die Zahl der aus den Darmepithelien übertretenden Moleküle sofort steigen, nachdem aus dem Blut eine größere Zahl von Molekülen in das tätige Organ übergetreten ist. Die Darmepithelien werden also an dem benötigten Körper ärmer werden, ebenso wie sämtliche Körperzellen, deren Verbrauch an der fraglichen Verbindung geringer ist, als der in dem tätig gedachten Organ. Das heißt aber, es findet im Körper eine stete Wanderung aller Verbindungen nach den Orten größten Verbrauches auf osmotischem Wege statt, gerade wie die Einzelzelle, wie wir gesehen haben, diejenigen Körper beständig aus der umgebenden Lösung sich herausholen muß, welche durch den Stoffwechsel zerstört werden. Wir haben also bei der Einzelzelle schon die Unabhängigkeit der Aufnahme von Wasser und gelöstem Körper verstehen lernen, deren Beobachtung im Darm Heidenhain zur Aufstellung unbekannter Lebenskräfte Veranlassung gab. Waren in unserem Beispiel die Darmepithelien vorher mit einer 1%igen Lösung des fraglichen Stoffes in Gleichgewicht gewesen, so werden sie nach der Verarmung an diesem durch das Blutplasma imstande sein, eine viel verdünntere Nährlösung den Körper zu entziehen. Wir werden also auch im Darm der Säugetiere eine osmotische Aufnahme von Nahrungsstoffen nach Maßgabe des individuellen Verbrauches erwarten dürfen, wie wir sie ja auch in der Tat beobachten. Ein Stoff, der bei einem Individuum, solange noch Affinitäten zu ihm in der Darmwand vorhanden sind, leicht resorbiert wird, muß bei fortgesetzter Darreichung, die den Verbrauch überwiegt[1], unresorbiert ausgestoßen werden, wie wir es bei der fortgesetzten einseitigen Darreichung bei fast allen Stoffen tatsächlich beobachten können. Der Unterschied zwischen leicht diffusiblen und schwer diffusiblen Stoffen ist dabei der, daß die schwer diffusiblen Körper in ungelöstem Zustande den Körper verlassen, da ihnen im Dickdarm das Wasser entzogen wird, weil, vermöge der Ausscheidung durch die Nieren, der Körper imstande ist, seine Wasseraffinität immer zu erneuern. Die leicht diffusiblen Körper dagegen wirken sämtlich schädlich an Orten, wo kein Bedürfnis nach ihnen vorliegt, da sie die Quellbarkeit und damit die Festigkeit des Plasmas verändern, welche für den physiologischen Zusammenhalt der Gewebe notwendig ist. Ist dieser Zusammenhang gelockert, so kommt es zu einer Transsudation aus den Gefäßen durch die Darmwandungen, welche einem Filtrationsdruck

[1] Z. B. Zuckerlösungen, Fette, verdünnte Salzlösungen.

schon normaler Weise wenig Widerstand entgegensetzen, wobei auch noch Nerveneinflüsse in Frage kommen, und damit zu einer diarrhöischen Entfernung des unbrauchbaren Körpers, woraus sich ergibt, das jedes beliebige Salz als Abführmittel dienen kann, ebenso wie Zucker, Peptone, freie lösliche Fettsäuren, Glyzerin bei fortgesetzter Darreichung nach obigen Ausführungen mit Sicherheit Diarrhöe erzeugen müssen, wie auch tatsächlich beobachtet worden ist. Bekannt ist auch die abführende Wirkung kochsalzhaltiger Wasser, die in der praktischen Medizin so vielfach Anwendung finden. Der Grad der Wirksamkeit der speziellen Abführmittel wird u. a. von der wasseranziehenden Kraft des fraglichen Salzes herrühren, doch kommen noch so viel andere Momente für die Wirksamkeit der Abführmittel in Betracht, so eine Wirkung auf die Muskulatur des Darmes und die gefäßerweiternden Nerven im Darme, daß eine Diskussion nur nach der osmotischen Wirksamkeit hier als zwecklos übergangen werden soll.

Bisher haben wir nur die osmotische Wirksamkeit der Darmepithelien bei der Aufsaugung der Nahrung in Betracht gezogen und gesehen, daß sich aus dieser heraus eine ganze Reihe von Erscheinungen, die bei der Aufsaugung tatsächlich beobachtet worden sind, erklären lassen, besonders die wunderbar erscheinende Auswahl von Nahrungsbestandteilen aus einem Gemenge, z. B. die beobachtete Resorption von Zucker aus einer Natriumsulfatlösung. Ähnlich, wie oben beschrieben, verlaufen wohl die Resorptionserscheinungen bei den Evertebraten, bei welchen nur eine einfache Epithelschicht den komplizierten Apparat des Darmschlauches der höheren Wirbeltiere vertreten muß, z. B. bei den Zölenteraten. Für die osmotischen Erscheinungen ist ganz gleichgültig, ob die Darmzellen nackt und amöboider Bewegungen ihrer freien Oberfläche fähig sind, oder ob sie Zilienbesatz tragen, oder eine Geißel und kontraktilen Saum, wie die Kragengeißelzellen der Zölenteraten. Bei der amöboiden Form der Nahrungsaufnahme sind nur die osmotischen Vorgänge in das Innere des Plasmas verlegt worden, ohne daß ihre Deutung deshalb eine prinzipielle Änderung erfahren müßte. In vielen Fällen wird eine Flüssigkeitsschicht um die amöboid aufgenommenen Nahrungspartikel ausgeschieden, so um Bakterien, die von Leukocyten gefressen worden sind. In diesem Fall übernimmt dann die Vakuolenwandung direkt die osmotischen Funktionen, die bei bewegungslosen Zellen von dem äußersten Plasmahäutchen verrichtet werden. Daß bei einer einfachen Epithellage andere als osmotische Kräfte für die Aufnahme gelöster Körper in Frage kommen, ist ganz unwahrscheinlich, trotz der Angabe von Spina (126 und 127), daß er im Insektendarm ein abwechselndes Größer- und Kleinerwerden der Darmepithelien an Larven beobachtet habe. Er stellt sich vor, daß die einzelne Zelle als Pumpwerk funktioniert, welche bei ihrer Vergrößerung Darminhalt in sich aufnähme und bei ihrer Konstruktion nach der anderen Seite wieder entleere. Wäre

die Beobachtung richtig, so hätten wir in der einzelnen Epithelzelle ein volles Anologon zu den Darmzotten im Darm der Wirbeltiere vor uns, welchen ja tatsächlich die oben beschriebenen Funktionen zukommen. Daß man aber unter dem Mikroskop an einem in Bewegung begriffenen Darme die gleichzeitige Vergrößerung einer Epithelzelle in allen Durchmessern mit Sicherheit konstatieren könne, erscheint doch sehr zweifelhaft, viel näher liegt die Annahme, daß die Zellen passive, vielleicht auch aktive Gestaltsveränderungen erlitten haben, ohne Volumveränderung. In den Zotten der höheren Wirbeltiere haben wir dagegen tatsächlich einen Apparat vor uns, der nach Art einer Pumpe wirksam ist und eine Aufsaugung vermittelt, die völlig von den osmotischen Kräften unabhängig ist. HEIDENHAIN hat daher ganz Recht, wenn er betont, daß die Vorgänge im Darm bei der Aufsaugung nicht allein durch Osmose erklärt werden können; der Sitz der nicht osmotischen Kräfte ist aber nicht das Darmepithel mit seinen Lebensfunktionen, wie er meint, das umgekehrt, wie wir gesehen haben, gerade die osmotische Aufsaugung vermittelt, sondern die glatte Muskulatur der Zotten und Darmwendungen, welche ein Aufsaugen und Filtrieren des Darminhaltes durch die Epithelschicht hindurch veranlaßt. Daß man von einer Filtration des Darminhaltes in die Chylusgefäße glaubte absehen zu müssen, trotz genauer Kenntnis der anatomischen Verhältnisse, hat seinen Grund darin, daß man die im Darm resorbierten Stoffe nicht in der Lymphe, die aus Fisteln des Ductus thoracicus floß, mit Ausnahme des Fettes wiederfinden konnte. Man nahm daher mit HEIDENHAIN, der selber doch eine genaue Beschreibung des Zottenmechanismus und seiner Pumpwirkung gegeben hatte, an, daß die Aufsaugung von Zucker, Peptonen, Eiweißkörpern, Wasser und Salzen nur durch die Zottenkapillaren erfolge, welche ihrer peripheren Lage in der Zotte, nach HEIDENHAIN, besonders dafür disponiert sein sollten. Nur bei sehr energischer Resorption fand man eine Vermehrung von Wasser, Zucker usw. in dem Chylus des Ductus thoracicus, was durch ein Unvermögen der Kapillaren erklärt wurde, die allzu reichliche Resorption zu bewältigen. Durch unbekannte Kräfte sollte nur das Fett aus dem Darmepithel in die Chylusgefäße gedrängt werden. Bei dieser Art der Darstellung der Resorption erscheint allerdings der ganze in der Kontraktilität der Darmzotten gegebene Apparat völlig bedeutungslos, da ja alle Stoffe, außer Fett, in die Kapillaren der Zotten gelangen sollten. Maßgebend für diese unbefriedigende Darstellung der Aufsaugungsverhältnisse war für HEIDENHAIN, dessen Anschauungen später die meisten Forscher adoptierten, die Erwägung, daß ein Filtrat doch die Zusammensetzung der Ausgangsflüssigkeit haben müßte, während sich die Zusammensetzung des Chylus mit Ausnahme des wechselnden Fettgehaltes als recht gleichmäßig und nicht verschieden von der sonstigen Körperlymphe erwies. Da man im Blut sehr bald schnelldiffundierende Stoffe nachweisen konnte, welche in den Darm gebracht waren, zu einer Zeit,

wo der Chylus aus dem Ductus thoracicus noch keine Spur davon enthielt, glaubte man um so eher berechtigt zu sein, eine Filtration in die Chylusgefäße ausschließen zu können, womit dem so hochentwickelten Lymphapparate nur noch eine Bedeutung für den Fetttransport verblieb. Vollständig übersehen wurde bei dieser Auffassung, die, gestützt auf die Autorität HEIDENHAINS, bald die ältere Auffassung von der aktiven Aufsaugung des Darminhaltes in die Chylusgefäße verdrängte, das Stoffe, welche in das Blut der Darmkapillaren gelangen, bei der Geschwindigkeit des Blutstromes in ganz kurzer Zeit nachweisbar werden, in der Stoffe, welche in die Anfänge der Lymphgefäße filtriert worden sind, noch lange nicht in einer Fistel des Ductus thoracicus erscheinen können, und ferner, daß die diffusiblen Stoffe, auch wenn sie in die Anfänge des Lymphgefäßsystems aufgenommen sind, durch Osmose in die Blutgefäße gelangen können und so aus dem Chylussystem verschwinden. Ein solcher osmotischer Übertritt der Stoffe in das Blut wird um so leichter stattfinden, als alle Mesenterialgefäße von mächtig ausgebildeten Lymphscheiden umgeben sind, und ferner der langsam fließende Chylus, welcher oft erst in vier Stunden den Weg von der Darmwand bis zur Mündungsstelle des Ductus thoracicus zurücklegt, wie man an Farblösungen konstatieren kann, Zeit genug zum osmotischen Übertritt in die Blutgefäße den Stoffen gewährt. Wenn die diffusiblen Stoffe nicht in das Blut der Vena subclavia gelangen, so ist das also noch kein Beweis, daß sie nicht durch die Chylusgefäße der Zotten aufgenommen worden sind. Von der Tatsache, daß der Darminhalt tatsächlich in die Chylusgefäße gelangt und nicht den Zottenkapillaren die Hauptrolle zukommt, kann man sich leicht überzeugen, wenn man die Aufsaugung gefärbter Lösungen, z. B. Indokarminlösung, beobachtet. Man sieht dann ganz direkt die gefärbte Lösung in die Chylusgefäße übertreten und in diesen sich weiter verbreiten. Da Indokarmin von lebenden Plasma nicht aufgenommen wird (die Nierenepithelien bilden eine Ausnahme), so kann das Indigocarmin auf osmotischem Wege die Darmwand nicht passiert haben.

Wir haben hier also einen direkten Beweis für das Vorhandensein einer nicht osmotischen Aufnahme; denn die lebende Darmepithelzelle besitzt kein Lösungsvermögen für Indigokarmin, da sie erst abgetötet sich färbt. Da nun die Kapillarwandungen sowohl der Zottenkapillaren, wie der den größeren Chylusgefäßen benachbarten Blutgefäße, und auch die Zellen, welche die Wandungen der Chylusgefäße bilden, sich dem Indokarmin gegenüber ebenso ablehnend verhalten, wie die Darmepithelien, so verschwindet der Farbstoff nicht aus dem Chyluswegen, sondern gelangt in den Ductus thoracicus und von da ins Blut, wobei das Vorrücken des gefärbten Chylus einen bequemen Maßstab für die Schnelligkeit der Chylusbewegung abgibt. Wir haben gar keinen Grund, anzunehmen, daß eine Zuckerlösung bei der Aufsaugung im Darm einen anderen Weg einschlagen wird als die Farbstofflösung, nur werden wir nicht erwarten dürfen, den Zucker in derselben

Konzentration im Chylus zu finden, in der er die Darmwand passiert hat, denn auf dem langen Wege von der Zotte bis zur Einmündungsstelle an der Vena subclavia hat der Zucker reichlich Zeit, auf osmotischem Wege aus den Chylusgefäßen zu verschwinden, da ja das Blut sowohl wie jede Zelle Zucker aufnehmen wird aus einer mehr als 0,2%igen Lösung (ungefähr), mit der gewöhnlich Zuckergleichgewicht vorhanden ist. Selbst eine konzentrierte Zuckerlösung, die in die Zottenchylusgefäße eingesogen worden ist, wird also mit einem Zuckergehalt von nur noch 0,2% zirka im Ductus thoracicus erscheinen müssen. Ebenso wie für den Zuckeraustausch reicht natürlich auch die Zeit der Fortbewegung in den Chylusgefäßen für den osmotischen Austausch aller leicht diffusiblen Stoffe, so daß auch umgekehrt reines Wasser nach einiger Zeit sich mit dem Blutserum in osmotisches Gleichgewicht gesetzt haben wird und nur einen Mindergehalt an Eiweiß wegen des langsameren Austausches zeigen wird, einen Mindergehalt, den tatsächlich der Chylus dem Blutserum gegenüber aufweist. Es wäre doch zu wunderbar, wenn alle Stoffe, die wir sehen können, Fette und Farbstoffe, ihren Weg durch unbekannte Kräfte durch die Chylusgefäße nähmen, während alle unsichtbaren Körper, wie Heidenhain meint, ebenfalls durch unbekannte Kräfte in die Blutkapillaren der Zotten dirigiert würden, während doch die Auffassung, daß eine unterschiedlose Aufsaugung der im Darm gelösten Körper durch den Pumpmechanismus der Zotten und dann erst eine Scheidung je nach der Befähigung der Körper zur Osmose durch die Wände der Chylusgefäße stattfindet, durch keine bekannte Tatsache unwahrscheinlich gemacht wird. Da die Schnelligkeit der Aufsaugung durch die Chylusgefäße mit der Konzentration der Nährlösung im Darm wächst und ein starker osmotischer Wasserstrom aus den Blutkapillaren die aufgenommene konzentrierte Nährlösung bis zum Gehalt des Blutserums zu verdünnen sucht, außerdem eine chylusbefördernde Peristaltik der Darmmuskulatur durch die aufgenommenen Nährstoffe selber angeregt wird, so kann es kommen, daß bei Anwesenheit von konzentrierter Nährlösungen im Darminneren der Chylus so schnell weiter befördert wird, daß zu einem osmotischen Ausgleich innerhalb der Chyluswege die Zeit mangelt. Dann finden wir aber auch tatsächlich den Gehalt des Chylus an diesen Stoffen vermehrt, was Heidenhain durch ein Unvermögen der Zottenkapillaren, alles zu resorbieren, zu erklären suchte. So fand S. Ginsberg (92) den Zuckergehalt des Chylus auf das Doppelte des normalen, nämlich von 0,21% bis 0,43% steigend, wenn er Hunde mit 5 bis 10%iger Zuckerlösung fütterte. Da diese Erhöhung des Zuckergehaltes auch eintrat, wenn er während der Resorption die Aorto abklemmte und so die Zirkulation in den Darmgefäßen sistierte, konnte der Chylus auch nicht seinen vermehrten Zuckergehalt aus dem Blute bezogen haben. Ebenso wenig beweist der obenerwähnte Versuch Schmidt-Mülheims[1] etwas gegen die Funktion der

[1] *Dies Archiv.* 1877. Physiologische Abteilung. Seite 549.

Chyluswege bei der Resorption. Wird der Chylusstrom abgesperrt, so schalte ich damit nur einen der bei der Aufsaugung in Betracht kommenden Faktoren, nämlich den Filtrationsdruck, aus, während die Aufsaugung durch Osmose durch Blutgefäße und Körperzellen, die in ihrer Wirksamkeit ausführlich geschildert ist, überhaupt nicht berührt wird und nun allein die Resorption bewirkt. Der Schluß Schmidt-Mülheims, daß sein Versuch die Funktionslosigkeit der Lymphgefäße bei der Aufsaugung beweise, gleicht dem eines Arztes, der aus der gut erhaltenen Sehfähigkeit eines Patienten nach Enucleation des rechten Auges aus dieser auf eine physiologische Funktionslosigkeit des rechten Auges beim Sehakt schließen wollte. Genau denselben Anschauungen über die Bedeutungslosigkeit der Lymphwege für die Resorption begegnen wir bei den Forschern, welche über die Aufsaugung in der Peritonealhöhle gearbeitet haben, und da hierfür die gleichen Gründe geltend gemacht werden, wie für die Funktionslosigkeit der Chyluswege, mögen die Versuche hier ganz kurz besprochen werden, zumal in der Peritonealhöhle die anatomischen Verhältnisse viel einfacher liegen wie im Darm. Hier bestehen nämlich offene Kommunikationen zwischen der Leibeshöhle und den Anfängen der Lymphwege, wie man leicht erkennen kann, wenn man Lösungen, welche feste Partikelchen (Tusche oder Karminkörnchen) enthalten, resorbieren läßt, dann sieht man, wie sich die körnchenhaltige Flüssigkeit ungehemmt in die Anfänge der Lymphwege ergießt. Cohnstein (98) konnte das Auftreten der Karminkörnchen im Ductus thoracicus nachweisen nach 20 bis 240 Minuten. Die Öffnungen der Lymphwege am Zwerchfell sind so groß, daß sogar Stärkekörner mit Leichtigkeit ihren Weg in den Ductus thoracicus finden, wo sie mit Hilfe der Jodreaktion entdeckt werden können. Nun sollte man meinen, daß mit dem anatomischen Nachweis offener Röhren ein Einfließen von Flüssigkeit, zumal unter Druck, selbstverständlich erscheinen müßte; trotzdem hat sich die Mehrzahl der Autoren für die Resorption nur durch die Blutgefäße entschieden. So untersuchte Hamburger (102) die Resorption bei Kaninchen, deren Bauchhöhle wasserdicht mit einem Druckgefäß voll isotonischer Kochsalzlösung kommunizierte, wobei er ein Ansteigen der resorbierten Menge mit der Druckerhöhung fand, auch wenn er den Ductus thoracicus unterbunden hatte. Wie Schmidt-Mühlheim schloß er daraus auf die Bedeutungslosigkeit der Lymphgefäße für die Resorption in der Peritonealhöhle. Wie Heidenhain und Orlow läßt er die Aufsaugung durch die Blutgefäße und nur im Gegensatze zu diesen Forschern physikalisch vor sich gehen.

Starling (97) und Tubbi brachten Methylenblaulösung in die Peritonealhöhle und beobachteten eine Ausscheidung durch den Hain nach 5 bis 20 Minuten, während die gefärbte Lösung erst nach 70 Minuten bis 4 Stunden im Ductus thoracicus zum Vorschein kam. Diese Beobachtung erscheint nicht wunderbar, wenn man daran denkt, daß jedes durch Osmose in die Blutgefäße übergetretene Methylenblaumolekül sofort zur Niere gelangt und

dort ausgeschieden werden kann, während die Lymphe mangels einer konstanten treibenden Kraft überall nur langsam fließt. Aus ihren Versuchen schließen aber die Verfasser auf eine Resorption nur durch die Blutgefäße (100) und erklären das Erscheinen von Farbstoff in dem Ductus thoracicus durch sekundären Übertritt von Farbstoff aus dem Blut in die Chylusgefäße. Nach Ansicht der Verfasser beziehen also die offen mit der Peritonealhöhle kommunizierenden Lymphgefäße den Farbstoff erst aus dem überall geschlossenen Kapillarsystem, allerdings äußern sie sich nicht über die Kräfte, welche ein Eindringen der Flüssigkeit in die offenen Lymphwege verhindern. Im Gegensatz zu allen diesen Autoren haben denn auch Adler und Meltzer (100) die Resorption von kleinen Flüssigkeitsmengen verlangsamt und ganz aufgehoben gefunden, wenn sie den Ductus thoracicus unterbanden und dann erst Flüssigkeit in die Bauchhöhle brachten. Daraus folgt wohl evident die Wichtigkeit der Lymphwege für die Resorption in die Peritonealhöhle, die ja schon durch die anatomischen Verhältnisse gebieterisch gefordert wird, zumal wir auch den Raum zwischen Kapillarendothel und Peritonealepithel als ersten Lymphraum ansehen müssen, so klein die Spalten auch sein mögen.

Genau so wie für die Aufsaugung in der Peritonealhöhle liegen die Verhältnisse im Dünndarm. Auch hier müssen wir nach Kräften suchen, welche eine mechanische Ansaugung durch die Zottenmuskulatur in die Chylusräume hinein unmöglich machen, um den heute herrschenden Anschauungen beipflichten zu können, daß die Aufsaugung von Wasser und Salzen von Eiweißkörpern und Kohlehydraten nur durch die Zottenkapillaren erfolge, wo hinein sie durch unbekannte Kräfte gelangen sollen. Diese Anschauungen, welche sich durch die Nichtberücksichtigung des osmotischen Austausches zwischen Blut und Chylusgefäßinhalt und der Langsamkeit der Lymphbewegung erklären lassen, erscheinen unwahrscheinlich, wenn man die anatomische Struktur der Zotten berücksichtigt. So verschieden im speziellen der feinere Bau der Zotten bei den verschiedenen Spezies sich darstellt, so gleichförmig finden wir alle für die physiologische Funktion maßgebenden Faktoren bei allen Tieren wieder, die ausgebildete Zotten besitzen, und auch bei den nicht zottentragenden Därmen finden wir in der hohen Differenzierung und exzessiven Ausbildung des Chylusgefäßsystems einen deutlichen Hinweis auf dessen wichtige physiologische Funktion. Überall finden wir in den Zotten ein oder mehrere Chylusgefäße, umgeben von Bindegewebe und glatten Muskelzellen und umflochten von einem dichten Kapillarnetz, das dem einschichtigen Zylinderepithel ziemlich dicht anliegt Endlich findet sich noch in den Zotten ein dichtes Netz von Nervenfasern mit eingelagerten Ganglienzellen. Besondere Verschiedenheit zeigt der Bau des zentralen Chylusraumes, welcher bei manchen Tieren, so beim Hund und Kaninchen, besonders deutlich ausgebildet sich zeigt, während für den Menschen Brass das Vorhandensein eines großen zentralen Chylusgefäßes

in den Zotten leugnet und statt dessen ein Netzwerk kommunizierender spaltförmiger Chylusgefäße vorfindet. Nicht bedeutungslos erscheint es ferner, wenn HEIDENHAIN (5) auf die Verschiedenheit der Ausbildung von Zottenstroma und Zottenepithel bei Fleischfressern und Pflanzenfressern hinweist. Bei den Fleischfressern, deren Nahrung vorzugsweise Albuminate und Fette sind, wird das Epithel von dem Zottenstroma an Mächtigkeit erreicht oder ein wenig übertroffen; bei dem Pflanzenfresser, der vorwiegend Kohlehydrate zu sich nimmt, bleibt das Stroma hinter dem Epithel weit zurück. Für die Beurteilung der physiologischen Funktion kommt vor allem der Befund an glatter Muskulatur in Betracht. Schon GRABY[1] und DELAFOND[2] hatten sich im Jahre 1843 von der Bewegung der Zotten während des Lebens überzeugt, ebenso SACAUCHIE, der sofort nach dem Tode die Zotten kürzer und breiter, in der Mitte regelmäßiger gestreift, oberflächlich, querrunzelig fand.[3] Erst BRÜCKE[4] wies aber das Vorkommen glatter Muskulatur in den Darmzotten nach. Er sprach dann die Meinung aus, daß bei der Streckung die Zotte sich erweitere, dabei besonders im Chylusgefäß derselben ein negativer Druck entstehe, demzufolge dieses sich mit Darminhalt fülle, in dem der Rückstrom aus tieferliegenden Chylusgefäßen ins Chylusgefäß der Zotten durch Klappen verhindert sei. Demgegenüber sollte durch Kontraktion der Zottenmuskeln der Inhalt des letzteren in abführende Bahnen entleert werden. Zu dem umgekehrten Ergebnis kam Graf SPEE[5] bei seinem detaillierten Untersuchungen über die Zottenkonstruktion. Er fand, daß die Zotten des Hundes während der Kontraktion ein Maximum ihres Volumens durchlaufen und dieses Maximum würde bei mittlerem Kontraktionszustand erreicht sein. Das Chylusgefäß der Zotte würde also bei mittlerer Kontraktion das größte Volumen einnehmen, bei weiterer Kontraktion und bei Extension sein Volumen vermindern. Im maximal kontrahierten Zustand soll es noch immer ein größeres Volumen einnehmen, als im maximal extendierten Zustand. Weiter berechnet Graf SPEE, daß das Chylusgefäß während der Kontraktion relativ noch zum Volumen der Zotte an Kubikinhalt zunimmt. Im Gegensatz zu der Ansicht BRÜCKES, die heute noch die größte Verbreitung genießt und der sich auch RANVIER[6] angeschlossen hat, müssen also die Zotten während ihrer Kontraktion Flüssigkeit ansaugen, bei ihrer Extension die angesaugte Flüssigkeit in das Lymphgefäßnetz der Mucosa weitertreiben. Die Extension der Zotte ist ein komplizierter Vorgang nach SPEE, der nicht von der Zottenmuskulatur abhängt. Die Kräfte,

---

[1] *Compt. rend.* 1848. T. XVIII. S. 1194.

[2] *Ebenda.* T. XVI.

[3] Zusammenstellung der Litteratur nach OPEL. Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie. Bd. II.

[4] BRÜCKE, *Sitzungsber. der Wiener Akad.* 1851. Bd. VI. S. 214.

[5] *Dies Archiv.* 1885. Anat. Abtlg. S. 159.

[6] *Compt. rend. Ac. d. Sc.* Paris 1896. T. CXXIII.

welche dieselbe bewirken, sind gebunden an die Gefäße und das Epithel der Zotte, und in ihrer Wirkung elastischen Kräften vergleichbar. Der wichtigste Faktor für die Streckung der Zotten liegt garnicht in der Zotte selbst, sondern in der Wirkung der peristaltischen Kontraktion der Darmmuskulatur, denn es läßt sich beweisen, daß jede peristaltische Kontraktion auf die Zotten eine energische Streckwirkung ausübt. Schon die Tatsache, daß die Zotten auf der Darmschleimhaut so eng beisammenstehen, daß kaum ein Zwischenraum zwischen ihnen bestehen bleibt, hätte darauf hindeuten müssen, daß, wenn das Darmrohr sich verengt, die Zotten sich gegenseitig seitlich komprimieren würden. Dies stellte Graf Spee dadurch fest, daß er das Darmrohr in verschiedenen Kontraktionszuständen fixierte und dann eine regelmäßige Abhängigkeit zwischen der Länge der Zotten und dem Kontraktionszustand des Darmes auffand. So funktioniert also die Darmmuskulatur als Antangonist für die Zottenmuskulatur.

Heidenhain (51) schloß sich der Ansicht Spees an, daß die Zotte ihre saugende Wirkung durch Kontraktion ausübe und durch Extension den Chylus weiter befördere. Er schildert den Zottenmechanismus noch etwas ausführlicher folgendermaßen: „Die der Zottenachse parallel verlaufenden Muskelbündel setzen sich durch Bindegewebsfäden mit kegelförmig verbreiterten Enden an der Zottenspitze an, indem diese Enden zu Bestandteilen der subepithelialen Grenzschicht werden. Sie stehen auf diese Weise mit dem größten Teile der Spitzenfläche der Zotte in Verbindung, so daß sie bei ihrer Verkürzung auf letztere nicht an einzelnen Punkten, sondern in weiter Ausbreitung einen Zug ausüben. Dadurch wird die Kuppe der Zotte sehr gleichmäßig herabgezogen. Sobald die Verkürzung einen mäßigen Grad erreicht hat, spannen sich, wie Spee schon hervorgehoben, senkrecht zur Zottenaxe Bindegewebsfäden an, die sich teils an die Wand des Chylusgefäßes, teils an die subepitheliale Grenzschicht der Zotte, teils an die Oberfläche der Muskelbündel mit dreieckigen Verbreiterungen inserieren. Der letztere Umstand scheint von Wichtigkeit, denn indem die kontraktilen Bündel bei ihrer fortschreitenden Verkürzung als Zottenparenchym unter immer höheren Druck setzen, würden sie selbst nach der Seite des geringsten Widerstandes, nach welcher eine Flüssigkeitsströmung stattfinden muß, d. h. nach innen verlagert werden können, wenn sie nicht durch die von allen Seiten an ihre Oberfläche herantretenden elastischen Haltebänder in ihrer Richtung festgestellt würden. Ein Teil jener Fäden tritt an den Mantel des Chylusraumes auf der Innen-, an die Grenzschicht der Zotten auf der Außenseite. Bei ihrer elastischen Spannung suchen sie jene beiden Ansatzflächen einander zu nähern. Da aber die Epithelschicht in der Richtung des Zottenumfanges durch die Vergrößerung desselben gedehnt wird, leistet sie dem Zuge der gespannten Bindegewebsfäden größeren Widerstand, als die nachgiebige Wand des Chylusgefäßes, so daß es zu einer Erweiterung des letzteren kommen muß. Die auf diese Weise her-

gestellte Druckdifferenz zwischen der Flüssigkeit in den Perizellärräumen des Zottenparenchyms und in den Chylusgefäßen wird den Übertritt der ersteren begünstigen." Für die Wiederverlängerung der Zotte kommen nach OPEL (128, S. 528) in Betracht die Wiederanfüllung des peripheren Kapillarnetzes durch den Blutdruck, die Elastizität des in der Richtung des Zottenumfanges gedehnten und in der Richtung der Längsaxe komprimierten Epithels, und schließlich die Elastizität der senkrecht gegen die Zottenachse gespannten und gedehnten Gerüstfäden. Zu dieser Darstellung ist hinzuzufügen daß sie nur den Bau der Zotten beim Hunde wiedergibt, während beim Menschen ein so komplizierter Pumpmechanismus histologisch nicht nachzuweisen ist. Beim Menschen finden sich die Bindegewebszüge, glatte Muskelzellen und Anfänge der Chylusbahnen so diffus durchflochten, daß BRASS nur von Chylusspalten, nicht von einem zentralen Chylusgefäß in der menschlichen Darmzotte geredet wissen will. Damit fällt aber auch für den Menschen die Anschaulichkeit einer Aufsaugung durch Kontraktion fort und die histologischen Bilder sprechen nicht gegen eine Fortbewegung der aufgesaugten Flüssigkeit bei Kontraktion und Aufsaugung bei Extension, wie heute noch meistens angenommen wird. Es erscheint allerdings sehr zweifelhaft, ob wir bei verschiedenen Säugetieren an ein diametral entgegengesetztes Funktionieren homologer Apparate glauben müssen. Welcher Meinung über die Pumpwirkung der Zotte wir auch beipflichten, an einer Tätigkeit der Zottenmuskulatur bei der Resorption können wir nicht zweifeln, und HEIDENHAIN hat übersehen, daß ein negativer Druck im Zotteninnern, möge er entstanden sein wie er wolle, zu einer Druckdifferenz zwischen Darminhalt und Chylus führen muß, der ein Durchfiltrieren des Darminhaltes durch die leicht permeablen Zottenepithelien veranlaßt, während HEIDENHAIN nur von einer Ansaugung der Flüssigkeit aus den Perizellulärräumen des Zottenparenchyms spricht. Für eine solche Pumpwirkung kommt nämlich nicht bloß die Druckverminderung durch die ja sehr spärliche Muskulatur, sondern noch der gesamte intestinale Druck in Betracht, dessen Wirksamkeit zuerst HAMBURGER (29, 102) HEIDENHAIN gegenüber betont hat. HAMBURGER hatte nämlich die Resorption im Dünndarm abhängig gefunden vom intestinalen Druck gerade so wie er für die Peritonealhöhle eine Beschleunigung der Aufsaugung hatte konstatieren können, die bis zu einem Maximum schneller wuchs als die Druckerhöhung. Hob er nun durch eine kunstvolle Technik, die im Original einzusehen ist, den intestinalen Druck auf, so wurde die Resorption unvollständig. Auch bei Gelatineröhren beobachtete er einen Übergang von Flüssigkeit abhängig vom Druck. Der intestinale Druck wird erzeugt durch die Spannung des Zwerchfelles und der Bauchmuskulatur und durch die Schwere der Baucheingeweide, und seine Größe steht, wie leicht ersichtlich, in engster Abhängigkeit von den Atembewegungen. Seine Größe kann aber gefunden werden, wenn man einen Ballon, der mit einem Manometer in Verbindung steht, in das Rektum oder die

Vagina von Tieren einführt und den Druck beobachtet, bei welchem das Manometer die Atemschwankungen des Manometers, die sich sehr gut markieren, nicht mehr anzeigt. Allerdings muß man sich hüten, daß nicht Kontraktionen der Darm- und Vaginamuskulatur einen viel höheren Druck bewirken, als dem mittleren Druck in den Darmschlrngen entspricht. Den Druck, welcher die Atembewegungen aufhebt, fand HAMBURGER, wie zu erwarten, von der Körpergröße abhängig. Er betrug beim Kaninchen 16, beim Hund 21, beim Pferd 51 ccm Wasser, kann also beim Menschen auf etwa 25 bis 30 ccm Wasser geschätzt werden. Diesen von der quergestreiften Körpermuskulatur erzeugten intestinalen Druck hält HAMBURGER für den Hauptfaktor der Darmresorption, weil schon eine geringe Druckerhöhung im Darmrohr die Resorption erheblich beschleunigt, ein Sinken desselben oder Negativwerden den Resorptionsstrom zum Stillstand bringen kann. Gegen diese Auffassung von HAMBURGER ist einzuwenden, daß ein intestinaler Druck, der durch die Kontraktion der die Bauchhöhle einschließenden Körpermuskeln erzeugt und unterhalten wird, auf die Außenseite der Därme ja gerade so wirksam ist, wie auf die Innenseite und in gleicher Höhe auch im Innern der Darmwandungen selber wirksam ist und daher für sich nie die Ursache einer Flüssigkeitsbewegung aus dem Darminnern in die Darmwandungen darstellen kann. Die Ursache für eine Flüssigkeitsbewegung ist ja nie ein allseitiger Druck, sondern stets eine Druckdifferenz, wir müssen uns daher nach Kräften umsehen, welche eine solche Druckdifferenz erzeugen zwischen Darminnern und Darmwandung, und solche haben wir bei der anatomischen Betrachtung in der glatten Darmmuskulatur kennen gelernt. Wenn HAMBURGER in seinen Versuchen den Druck nur im Innern des Darmes künstlich erhöhte und dann eine beschleunigte Resorption fand, so stellte er allerdings eine Druckdifferenz her. Dieser Vorgang ist aber nicht zu vergleichen mit einer physiologischen Erhöhung des intestinalen Druckes, etwa durch verstärkte Wirkung der Bauchpresse, denn eine solche stellt keine Druckdifferenz zwischen Innenflüssigkeit und Darmwandung her. Ebensowenig bewirkt ein Absinken des intestinalen Druckes direkt eine Verminderung der Resorptionsgröße, wie sie HAMBURGER durch eine Verminderung des Druckes nur im Darminnern experimentell nachweisen konnte. Der intestinale Druck kann allerdings indirekt bei der Resorption wirksam werden, wenn durch die Wirkung anderer Kräfte Orte niederen Druckes in der Darmwand erzeugt und unterhalten und damit eine Druckdifferenz zwischen der Innen- und der Außenseite der Darmepithelschicht hergestellt wird. Dann muß es zu einer Filtration des Darminhaltes kommen, bezw. durch die Kittsubstanz nahe dem Orte, wo durch andere Kräfte der intestinale Druck unwirksam gemacht ist, und wir haben in der Muskulatur der Zotten schon solche Kräfte kennen gelernt. Der Durchtritt von Indigokarminlösung durch die Epithelien in die Chylusgefäße der Zotten beweist ganz schlagend das Vorhandensein von Druckdifferenz

zwischen Zotteninnern und Darmlumen, da die Darmepithelien kein Lösungsvermögen für Indigokarmin besitzen und osmotische Aufnahme dieses Farbstoffes daher unmöglich ist. Aus dem gleichen Grunde nehmen auch die Pflanzenzellen kein Indigokarmin auf, selbst nicht aus konzentrierten Lösungen, dagegen läßt sich auch durch eine Lage von Pflanzenzellen die Indigolösung leicht durchfiltrieren unter Druck. Dies ist wohl der beste Beweis, daß eine Membran, die einem Körper den osmotischen Durchtritt verweigert, sich deshalb noch nicht wie eine halbdurchlässige Membran verhält, welche bei einer Filtration unter dem höchsten Druck nur Wasser durchtreten läßt. Wenn ein Filtrationsdruck die Flüssigkeit aus dem Darminnern in die Chylusgefäße treibt, so werden wir verlangen müssen, daß alle kristalloiden Stoffe ohne Unterschied in die Chylusgefäße aufgenommen werden, und wenn sie im Ductus thoracicus nicht zu finden sind, so müssen sie die Chylusgefäße nachträglich verlassen haben. Nicht richtig ist dagegen die Forderung HEIDENHAINS, daß ein Filtrat genau die chemische Zusammensetzung der Ausgangsflüssigkeit haben müsse. Sehen wir von einer starken Absorption von Stoffen, wie sie Tierkohle, Quarz und besonders Erdboden bei der Filtration zeigen, auch ab, so genügt bei kolloiden Stoffen schon ein bloßes Filtrieren durch Filtrierpapier, um beträchtliche Differenzen zwischen der zuerst durchlaufenden Lösung und den späteren Portionen zu bewirken; durch Filtration durch eine Tonzelle kann man Eiweißlösungen fast quantitativ von Eiweiß befreien und wir können daher nicht als einen Grund gegen angenommene Filtration geltend machen, wenn Eiweißlösungen im Darm während der Resorption eine stete Eindickung erfuhren, wie tatsächlich beobachtet wird. Mit Unrecht hat daher HEIDENHAIN den geringeren Eiweißgehalt der Lymphe als Grund angeführt, daß es sich um kein Transsudat aus dem Blute handeln könne, denn warum sollen wir annehmen, daß tierische Membranen Chloride leichter durchfiltrieren lassen müssen, als Filtrierpapier. Immerhin werden wir erwarten müssen, daß auch Eiweiß aus dem Darminhalt in die Chylusgefäße gelangt, wenn wir die Zotten wie eine Pumpe wirken lassen; wenn wir trotzdem keine Vermehrung des Eiweißes im Ductus thoracicus finden, so liegt es daran, daß aus den Kapillaren sämtliche Salze und Wasser im Verhältnis der Chyluszusammensetzung durch Osmose in die Chylusgefäße übertreten müssen in der langen Zeit, welche vergeht, bis der langsam fließende Chylus von der Zotte bis in den Ductus thoracticus gelangt ist. Beschleunigen wir den osmotischen Übertritt von Wasser und Salz aus dem Blut in die Chylusgefäße, indem wir konzentrierte Nährlösungen durch die Zottenpumpe aufsaugen lassen, und beschleunigen wir damit auch die Schnelligkeit des Chylusstromes so, daß zu einem völligen osmotischen Austausch keine Zeit mehr bleibt, so treffen wir tatsächlich Zucker, Eiweiß, alle Salze, welche wir in den Darm bringen, in vermehrter Menge im Chylus an, alles Stoffe, die durch Lebenskräfte der Epithelien aufgenommen

und durch unbekannte Kräfte in die Blutkapillaren befördert werden sollen. Daß ein Transport der Eiweißkörper durch die Chylusgefäße bisher nur bei exzessiver Eiweißfütterung hat nachgewiesen werden können, liegt nur daran, daß bisher kein Mittel bekannt war, um das verfütterte Eiweiß und das Körpereiweiß chemisch zu unterscheiden und so die Wege, auf welchen die Aufnahme erfolgt, unzweifelhaft zu machen; dem Fett glaubte man eine Sonderstellung einräumen zu müssen und die Versuche mit Farbstofflösungen blieben bei der Diskussion der Resorptionswege entweder unbeachtet oder erfuhren die Deutung (so durch STARLING und TUBBY), daß auch diese durch die Kapillaren aufgenommen und erst sekundär in die Chylusgefäße wieder abgeschieden würden. Eine Betrachtung des Zottenbaues zeigt aber, daß noch nicht die Hälfte der Zottenepithelzellen mit Kapillaren in direkter Berührung stehen, wie selbstverständlich ist, da die Kapillaren ein Netzwerk, die Epithelzellen dagegen einen zusammenhängenden Überzug über die Zotte darstellen. Da außerdem noch eine zusammenhängende Membran, die Zottenmembran, sämtliche Epithelzellen von den übrigen Zottenbestandteilen trennt, ist eine direkte Überführung der aus den Epithelzellen tretenden Stoffe nur in die Blutkapillaren mit Umgehung der ersten Lymphwege oder Chylusspalten aus anatomischen Gründen eine Unmöglichkeit.

In seinen früheren Arbeiten über die Fettresorption hatte sich HEIDENHAIN[1] der BRÜCKEschen Ansicht von einer offenen Kommunikation zwischen Darmlumen und Chylusgefäßen angeschlossen, indem er die Epithelzellen als von Hohlräumen durchzogen ansah. Durch lange, ebenfalls hohle Ausläufer sollten diese Zellen mit den Ausläufern der Bindegewebszellen in direkter Verbindung stehen. Da er in die Bindegewebszellen hinein den Anfang der Chylusgefäße verlegte, so glaubte er eine offene Kommunikation zwischen Darmlumen und Chylusgefäßen nachgewiesen zu haben, wenigstens für Frosch und Kaninchen. Trotzdem glaubte er nur für Fett an einen Übertritt in die Chylusgefäße durch diese offen kommunizierenden Röhren. Durch die Untersuchungen RINDFLEISCHS[2] wurde die direkte Verbindung von Darmzellen und Bindegewebszellen sehr unwahrscheinlich, doch ist wohl interessant, daß die schon aus dem Altertum stammende Ansicht, daß die Chylusgefäße offen mit dem Darmlumen kommunizieren, bis zur Mitte unseres Jahrhunderts sich erhalten hat. Bei der Annahme einer offenen Kommunikation sollte doch der Übertritt sämtlicher im Darmlumen vorhandener, gelöster Stoffe in die Chylusgefäße als selbstverständlich erscheinen, ebenso wie bei der Filtration, die doch durch den histologischen Bau der Zotte so wahrscheinlich gemacht wird. Bei der Pumpwirkung während der Zottenkontraktion wird HAMBURGERS intestinaler Druck eine große Rolle spielen, da die Druckdifferenz, von

[1] MOLESCHOTTS Untersuchungen. 1858. Bd. IV. S. 251.
[2] *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie.* Bd. XXX. S. 603.

der die Filtrierschnelligkeit abhängt, zwischen Darminhalt und Chylusgefäß um so größer werden muß, je höher der Druck im Darmlumen war. Wenn die Atemmuskeln auch keinen direkten Einfluß während der Tätigkeit der glatten Muskulatur ausüben, erstreckt sich der indirekte Einfluß der Atmung auf die Aufsaugung im Darm sogar viel weiter als auf die bloße Erzeugung des intestinalen Druckes. Wir müssen die Druckschwankungen in den großen, die Leibeshöhle durchziehenden Venen in gleicher Weise berücksichtigen, wie die von der Zottenmuskulatur herrührende Druckverminderung in den Chylusgefäßen und ebenso müssen alle bei der Weiterbeförderung des Chylus beteiligten Faktoren ihren Einfluß auf die Schnelligkeit der Aufsaugung aus dem Darm geltend machen. Da das Venensystem nie prall gefüllt ist, so saugt jede Inspiration nicht nur Luft durch die Trachea in die Lunge, sondern auch Blut aus den Leibeshöhlengefäßen in die großen Venen des Brustkorbes und erhöht damit den negativen Druck, der in diesen Gefäßen herrscht, und ebenso vermindert sich der negative Druck in diesen bei jeder Exspiration. Wie bei der sich erweiterndern Zotte sehen wir also den intestinalen Druck wirksam auf die Flüssigkeit im Darm, ein geringer Druck jenseits der Epithelzellenschicht wird ein Filtrieren von Darminhalt in die Gefäße unterstützen müssen, wenn nicht das aus dem Arteriensystem nachrückende Blut sofort imstande ist, die Druckänderung in den Venen auszugleichen. An und für sich wird ein solcher Ausgleich meist momentan erfolgen können; wenn aber durch Kontraktion der Darmzotten die Zottenkapillaren komprimiert sind, wird das Blut direkt verhindert, aus den Zottenarterien in die Zottenvenen überzugehen und der negative Druck im Venensystem wird voll als Filtrationsdruck zur Geltung kommen müssen. Der Effekt muß sein, daß während der Streckung der Zotte, bei welcher sich der Druck im Chylusgefäß erhöht, Flüssigkeit aus diesem in die kleinen Venen übergeht, wobei es nicht notwendig ist, daß das im Chylus emulgierte Fett mit durch die Wandungen der Blutgefäße filtriert. Letzteres ist sogar nicht wahrscheinlich, da MUNCK und ROSENSTEIN (21) fast die gesamte Menge des resorbierten Fettes in dem Chylus einer Patientin wiederfanden. Ebensowenig braucht in die Chylusgefäße aufgesogenes Nahrungseiweiß durch Filtration in demselben Verhältnis in die Blutgefäße überzugehen wie das lösende Wasser. Direkt beweisen läßt sich der Übergang von Stoffen aus dem Darmlumen in die Blutgefäße vermittelst Filtration durch das schnelle Erscheinen der in den Darm gebrachten Stoffe im Blutgefäßsystem. Jodkalium läßt sich 5 Minuten nach Einbringung in den Darm in der Jugularvene nachweisen, es muß also in dieser Zeit die Epithelzellen, die Zottenmembran und die Wand der Blutgefäße durchwandert haben, was auf osmotischem Wege in so kurzer Zeit nicht möglich erscheint, da selbst aus konzentrierter Kochsalzlösung das Kochsalz eine viel längere Zeit beansprucht, um eine dialysierende Membran zu passieren. HEIDENHAIN

berechnete allerdings für die Durchschnittsgeschwindigkeit resorbierter Lösungen nur eine Flüssigkeitsbewegung von 0,001 mm in der Sekunde, allein bei der Langsamkeit der Diffusion wäre selbst diese Geschwindigkeit noch zu groß, um das schnelle Erscheinen des Jodkaliums nur durch osmotische Kräfte erklären zu wollen. HEIDENHAIN berechnete die Geschwindigkeit aus der Beschleunigung, welche der Chylusstrom im Ductus thoracicus während der Resorption erfährt und machte sich damit einer Inkonsequenz schuldig, da er ja sonst nur durch die Kapillaren die Aufnahme aller Stoffe mit Ausnahme der Fette bewirkt werden ließ; die notwendige Aufsaugung von Flüssigkeit aus dem Chylussystem in das Blutgefäßsystem durch den negativen Druck in den Bauchvenen läßt aber erkennen, daß die Schnelligkeit des Chylus im Ductus thoracicus überhaupt keinen Maßstab für die Größe der Resorption aus dem Darm und damit für die Geschwindigkeit des Flüssigkeitsdurchtrittes durch die Darmwandungen abgeben kann. Bei wirklichem Übertritt von Chylusflüssigkeit in das Blutgefäßsystem innerhalb der Darmwandungen kann es selbst während der Aufsaugung aus dem Darm sogar zu einer Verlangsamung des Chylusstromes im Ductus thoracicus kommen, besonders wenn bei Aufnahme von sehr wasserhaltigen Darmflüssigkeiten auch der osmotische Stoffaustausch mit dem Blutserum zu einem Wasserübertritt aus den Chylusgefäßen in die Blutgefäße und damit zu einer Verminderung der Chylusmenge führen muß. Dann würde sich nach der HEIDENHAINschen Bezeichnung sogar ein negativer Wert für die Durchschnittsgeschwindigkeit der resorbierten Lösung durch die Chylusgefäßwandung ergeben müssen. Daher fand HEIDENHAIN[1] die Beschleunigung des Chylusstromes durch ergiebige Wasserresorption so gering, daß er zu der Annahme geführt wurde, daß der Chylus nur ein Sekret der Zottenkapillaren sei, die ganze Resorption allein durch die Blutgefäße vermittelt werden müsse, die durch ihre periphere Lage auch allein dazu geeignet sein sollten.

Die Begünstigung, welche die Resorption im Darm durch die Ansaugung von Chylusgefäßinhalt in die Venen erfährt, ist einer quantitativen Berechnung leider noch unzugänglich, so daß wir uns vorläufig mit der Erwähnung dieses Faktors begnügen müssen. Daß dieser Faktor ein äußerst wichtiger ist, können wir daraus ersehen, daß die Aufsaugung im Darm zwar erschwert aber nicht unmöglich gemacht wird nach Unterbindung des Ductus thoracicus bei Aufsaugung von Blutserum desselben Tieres, wo die osmotische Stoffaufnahme durch die Körperzellen wegen der geringen osmotischen Differenz rechnerisch nicht in Betracht gezogen werden kann.

Wenn HAMBURGER[2] dagegen selbst die Aufsaugung aus der Peritoneal-

---

[1] A. a. O.
[2] A. a. O.

höhle unverändert fand nach Unterbindung des Ductus thoracicus, so ist dazu zu bemerken, daß die ganze rechte Seite des Zwerchfelles und die rechte Hälfte der Wandungen der Leibeshöhle ihre Lymphe gar nicht in den Ductus thoracicus ergießt und ferner, daß die Einmündungsstellen der vier großen Lymphstämme nicht die einzige Kommunikation zwischen Lymphsystem und Blutgefäßsystem darstellen. Je nach den augenblicklichen Verhältnissen wird eine Drucksteigerung im Arteriensystem ein Übertreten von Flüssigkeit aus den Kapillaren in die Lymphgefäße, eine Drucksteigerung im Lymphgefäßsystem einen Übertritt von Lymphe aus den Lymphwegen in das Blutgefäßsystem zur Folge haben. Wie hoch die Drucksteigerung in den Anfängen der Lymph- und Chylusgefäße sich beläuft nach Unterbindung des Ductus thoracicus, können wir wegen der zahlreichen, zwischengeschalteten, widerstandsreichen Lymphdrüsen nicht messen. Im Ductus thoracicus kanu man Drucke bis zu 28 mm Quecksilber beobachten. Gewöhnlich staut sich nach Unterbindung desselben der Chylus in dem Maße an, daß Extravasate entstehen und alle Lymphbahnen sich prall angefüllt zeigen. Jedenfalls können wir in diesem Falle für die Lymph- und Chyluswege einen höheren Druck annehmen, als er in den Kapillaren und kleinen Venen herrschen muß, so daß die resorbierte Flüssigkeit sekundär in die Blutgefäße übertreten wird, wenn ihr der weitere Weg in den Chylusbahnen versperrt wird. Wir können aber aus der Fortdauer der Resorption nach Unterbindung des Ductus thoracicus nicht den Schluß ziehen, daß die Lymphwege bei der Resorption keine Rolle spielen, zumal die Resorption sehr beträchtlich verlangsamt wird, wenn wir nicht durch hohen Überdruck die Versuchslösung direkt in das Blutgefäßsystem hineinfiltrieren. HAMBURGER hatte die Bauchhöhle seiner Kaninchen wasserdicht mit dem Druckgefäß in Verbinduug gebracht und bemerkte dann keine erhebliche Abnahme der Resorption nach Abbindung des Ductus thoracicus; ADLER (100) und MELTZER dagegen hatten bei kleinen Flüssigkeitsmengen völliges Verschwinden der Aufsaugung nach demselben Eingriff beobachten können. Für die physiologische Aufsaugung kommen so kleine Druckunterschiede durch die Tätigkeit der Zottenmuskulatur und durch die Ansaugung in das Venensystem infolge der Atembewegungen in Betracht, daß für sie die letzten Versuche maßgebend sein müssen, d. h. die physiologische Aufsaugung auch im Darm wird durch Behinderung des Chylusabflusses behindert, durch Begünstigung der Chylusbeförderung aber verstärkt werden. Es werden also alle bei der Lymphbeförderung wirksamen Kräfte auch bei der Resorption aus dem Darm eine begünstigende Rolle spielen. Diese den Chylus befördernden Kräfte bilden ein neues Moment für die steten Schwankungen der Aufsaugung im Darm und erhöhen die Zahl der Faktoren, welche bei dieser berücksichtigt werden müssen. In der Kontraktion der Zottenmuskulatur haben wir den ersten Faktor für die Fortbewegung des Chylus kennen gelernt, wenn wir auch beim Menschen keine Entscheidung

dafür haben, ob die Extension oder die Kontraktion der Zotte die Austreibung des Chylus aus derselben bewirken. Vor allem maßgebend für das Fortrücken des Chylus wird sein steter Ersatz durch Transsudation aus den Blutgefäßen sein, wobei der wechselnde Blutdruck in den Kapillaren und die wechselnde Durchlässigkeit der Kapillarwandungen infolge Nervenreizung und infolge direkter chemischer Reizung sich vor allem bemerkbar machen wird. Je intensiver die Transsudation aus den Kapillaren in die Chylusgefäße vor sich geht, desto schneller muß die eingezogene Darmflüssigkeit auch ohne osmotischen Austausch die mittlere chemische Zusammensetzung des Chylus annehmen und so die Tatsache der Aufsaugung durch Filtration nicht mehr erkennen lassen.

Daß die Epithelzellenschicht der Zotten leicht einem geringen Filtrationsdruck nachgibt, dafür liegt der deutliche Beweis in der Wirkung mancher Abführmittel, bei denen die Transsudation in den Darm noch lange andauert, wenn nach Entfernung der reizenden Lösung durch die ebenfalls angeregte Peristaltik von einer osmotischen Wasseranziehung in den Darm nicht mehr die Rede sein kann. So erregt bekanntlich eine ganz schwache, also stark hypotonische Sublimatlösung eine solche Flüssigkeitsergießung in den Darm, daß eine vollständige Wasserverarmung des ganzen Körpers die Folge sein kann, und ähnlich ist die Wirkung von Bitterwässern bei empfindlichen Personen. Auch hier kann ein einziges Glas die Entleerung von vier bis sechs kopiösen, wasserreichen Stühlen zur Folge haben, besonders wenn die Vasodilatoren der Zottenkapillaren in einem Zustand pathologischer Reizbarkeit sich befinden. An eine rein osmotische Wirksamkeit eines abführenden Mittels werden wir um so weniger denken dürfen, da hypotonische Kochsalzlösungen, wie auch ganz verdünnte Lösungen anderer Abführmittel wirksam sind, wenn sie nur in genügender Menge einverleibt werden.

Wenn die Darmepithelschicht in der Richtung nach dem Darmlumen hin so leicht von Flüssigkeiten durchdrungen wird, werden wir für einen Filtrationsdruck in entgegengesetzter Richtung kein anderes Verhalten erwarten dürfen, obwohl nicht jede Membram in zwei entgegengesetzten Richtungen denselben Widerstand gegen Filtration besitzt. Für die Epithelschicht im Darm werden wir eher auf eine leichtere Durchgängigkeit in der Richtung nach den Chylusgefäßen aus ihrer physiologischen Funktion schließen müssen. Das Eindringen von Flüssigkeit aus dem Darmlumen und aus den Kapillaren genügt noch nicht, um das stetige Vorrücken des Chylus zu bewirken. Der Klappenapparat an den Chylusgefäßen bewirkt, daß jede Verschiebung der Teile, in welchen die Chylusgefäße eingelagert sind, jeder wechselnde Druck in den Bauchorganen, durch deren aktive und passive Bewegungen erzeugt, stets ein Fortschreiten des Chylus zur Folge haben muß, da der Rückfluß verhindert ist; auch die glatte Muskulatur in den Chylusgefäßen, für die wir doch eine Funktion uns denken müssen, wird wohl mit in diesem Sinne tätig sein. Ebenso müssen die Dilatationen der

Gefäße, deren Wandungen von Lymphsäcken umscheidet sind, zur Verengerung des dem Chylus zur Verfügung stehenden Raumes und damit zur Weiterbeförderung derselben Veranlassung geben, so daß wir auch den Blutdruck und die glatte Muskulatur der Gefäßwandungen zu den Faktoren rechnen müssen, deren Variation Veränderungen in der Chylusbewegung zur Folge hat. Die Atembewegungen, besonders die Zwerchfellkontraktionen, sind durch die ständige Verschiebung der Baucheingeweide in hohem Maße am Chylustransport beteiligt; am schönsten läßt sich dieser Einfluß aber für die Darmperistaltik nachweisen, welcher auch der größte Einfluß unter den genannten Faktoren auf die Aufsaugung aus dem Darme zukommt.

An dem Darm einer Katze, die in Fettresorption begriffen war, beobachteten C. VOIT (58) und BAUER das stoßweise Einströmen von milchweißem Chylus in die vorher unsichtbaren Chylusgefäße, als sie beim Anfassen der Därme durch die mechanische Reizung starke Peristaltik bewirkten. Das gleiche Phänomen kann man auch beobachten, wenn man Farblösungen in abgebundene Darmschlingen injiziert und dann durch Anregen von Peristaltik die Aufsaugung beschleunigt. Bei diesem Versuch ist allerdings die Peristaltik nicht nur durch Auspressen der Chylusgefäße in den Darmwandungen tätig, wie oben beschrieben, sondern, da der Darminhalt nicht ausweichen kann, erzeugt die Peristaltik noch einen beträchtlichen, auf die Darmflüssigkeit ausgeübten Filtrationsdruck. Einen solchen will BAUER auch physiologischerweise tätig sein lassen bei der normalen Peristaltik indem er sich denkt, daß das zu resorbierende Eiweiß durch den Druck der sich zusammenziehenden Därme in die Epithelschicht förmlich eingepreßt wird. Dies ist im normalen Darm wohl schon deshalb nicht möglich, weil für gewöhnlich so schwache peristaltische Wellen den Darm durchlaufen, daß manche Autoren die Darmperistaltik stets als eine Folge von Darmreizung aufgefaßt wissen wollten. Ein Typus der Peristaltik, der die Verhältnisse der doppelseitig abgebundenen Darmschlinge wiedergibt, indem zwei Stellen sich kontrahieren bis zum Verschluß des Darmrohres, so daß der Inhalt, am Ausweichen verhindert, nur bei der Kontraktion des Mittelstückes einen beträchtlichen Druck erleidet, ist bisher von niemand beobachtet worden, so daß auch das mechanische Einpressen von Eiweiß in die Darmwandung, wie es BAUER beschreibt, nicht sehr wahrscheinlich ist. Der hohe Druck auf den Inhalt einer Lösung in einer abgebundenen Darmschlinge durch Peristaltik kann bei Resorptionserscheinungen leicht zu Täuschungen Anlaß geben, da er die Resorption von Lösungen durch Filtration in die Chylusgefäße und Kapillaren bewirken wird, wo unter physiologischen Verhältnissen es zu einer schnellen Weiterbeförderung durch den Darm infolge der erregten Peristaltik und zu Flüssigkeitsausscheidung in das Darmlumen kommen müßte. Die leisen peristaltischen und antiperistaltischen Wellen unter physiologischen Verhältnissen kommen wohl für die Aussperrung des Chylus aus der Darmwand und damit auch für die Ansaugung aus dem Darm in Betracht; für

die Erzeugung eines Filtrationsdruckes auf den Darminhalt sind sie aber wohl nicht kräftig genug. Desto größer ist derjenige Einfluß der Darmperistaltik auf die Resorption der Nahrung zu veranschlagen, den sie durch die ständige Durchmischung und vor allem durch die Regelung der Aufenthaltsdauer der Nahrung im Darm ausübt. Bei der Langsamkeit der osmotischen Vorgänge würde eine genügende Nahrungsaufnahme selbst bei dem geringen Nahrungsbedürfnis der Zölenteraten sehr erschwert, wenn nicht durch den Schlag der Geißeln für eine immer erneute Zufuhr von Nährflüssigkeit gesorgt würde. Bei den höheren Wirbeltieren dürfen wir dem Stäbchensaum der Epithelzellen eine solche Funktion nicht zuschreiben, da diese Stäbchen in einer gallertartigen Substanz eingebettet sind, die durch ihre Reduktion von Silbernitrat ihre Zugehörigkeit zu den Glyzoproteiden sehr wahrscheinlich macht. Hier sorgt eben die Darmperistaltik für eine fortwährende Durchmischung und für einen beständigen Wechsel der resorbierenden Oberfläche. Damit nicht genug, sorgt die Antiperistaltik dafür, daß nicht ausnutzbare Nahrung zu früh den vor allem resorptionsfähigen Dünndarm verläßt und dem Körper verloren gehe. Seit durch Grützner für Kochsalz die regelmäßige Erzeugung antiperistaltischer Wellen nachgewiesen wurde, ist die esorptionsbefördernde Wirkung von Kochsalzgaben verständlicher geworden. Unresorbierbare Nahrungsbestandteile erzeugen keine Antiperistaltik und werden deshalb auch nicht unnütz lange im Darme festgehalten, sondern bald in den Dickdarm befördert. Ein eigenartiger Mechanismus sorgt also dafür, daß die verschiedenen Nahrungsstoffe die zur Aufsaugung nötige Zeit im Darme verweilen. Solange noch Nahrungsstoff in der Lösung vorhanden, wird dieser bei der Resorption in der Darmwandung antiperistaltische Wellen erzeugen und so ein schnelles Vorrücken des Darminhaltes verhindern, findet sich dagegen ein schädlicher Stoff im Darmkanal, so sucht dieser durch schnelle Weiterbeförderung die Resorption möglichst zu beschränken. Abgesehen von speziellen Giften, wirkt jeder Stoff schädlich, dessen Wasseranziehung der des Plasmas gegenüber große Differenz aufweist, wir werden daher vermuten können, daß alle löslichen Nahrungsstoffe in zu hoher Konzentration wegen der zu starken Wasseranziehung schädlich und daher auch peristaltikerregend wirken müssen. Wir werden vermuten können, daß diese Peristaltik der Darmmuskulatur auf reflektorischem Wege durch den Berkley'schen Nervenplexus der Zotten schon dann erregt wird, wenn die zu konzentrierende Nähr- oder Giftlösung in die Zottenchylusgefäße eingesogen wird, denn auf dem Wege zu diesen muß sie unbedingt mit Nervenfasern oder sogar mit Ganglienzellen in Berührung kommen. Durch die Transsudation aus den Zottenkapillaren und die ebenfalls reflektorisch beschleunigte Peristaltik wird der schädliche Körper zugleich verdünnt und schnell aus dem Darm herausbefördert. So erscheint die Verdünnung zu konzentrierter Lösungen im Darm nicht nur als Folge eines osmotischen Zuströmens von Wasser zum Darmlumen infolge der Wasseranziehung des

gelösten Körpers, sondern kompliziert mit einer Transsudation in den Darm, die auf reflektorischem Wege von den Zottennerven aus unterhalten wird, solange die Vasodilatoren der Zottengefäße gereizt bezw. die Vasokonstriktoren gelähmt sind. Für die Richtigkeit dieser Ansicht spricht der Umstand, daß eine Reihe von Stoffen, wie Krotonöl, Senföl, stärkste Transsudation in den Darm erzeugen, ohne daß osmotische Wasseranziehung in Betracht kommen könnte. Wir werden solche reflektorische Transsudation von allen Stoffen erwarten müssen, die Nervenfasern oder Nervenzellen zu reizen imstande sind. Dazu gehören in erster Linie alle eiweißfällenden Mittel, aber auch bei den Salzen, besonders den Sulfaten, kommt ihre Fähigkeit in konzentrierten Lösungen Eiweißkörper auszufällen, in Betracht. Manche Salze, die eine besonders ätzende Wirkung ausüben, wie Kalzium und Barytsalze, erregen die Muskulatur nicht in der obengeschilderten Weise, sondern sie erzeugen einen tonischen Krampf von solcher Heftigkeit, daß das Darmlumen völlig verschwindet und ein Eindringen der Lösung verhindert wird. Hier hilft sich also der Körper in der gleichen Weise, wie er sich beim Einatmen irrespirabler Gase durch Glottiskrampf gegen Eindringen der Schädlichkeiten zu schützen sucht.

Die verschiedene Art und Größe der von einer in den Darm gebrachten Substanz erregten Peristaltik ist ein maßgebender Faktor bei Beurteilung der Frage, ob ein Körper sich begünstigend oder hemmend für die Resorption der Nahrung erweisen wird, denn alle Körper verhindern in Mengen, welche starke Peristaltik erregen, die Aufsaugung des Darminhaltes durch zu schnelle Herausbeförderung und begünstigen in solchen Mengen, welche nur schwache, peristaltische und antiperistaltische Wellen erzeugen, erheblich die Aufsaugung, durch Anregung der Zottenpumpwirkung, durch Austreiben des Chylus aus der Darmwandung und durch Ansaugung von neuem Darminhalt in die Chylusgefäße, wenn bei der Dilatation des Darmes die leergewordenen Chylusgefäße der Muscularis durch ihre passive Erweiterung zum Nachströmen von neuem Chylus aus den Zotten Veranlassung geben. Man könnte ja die Frage aufwerfen, ob nicht gerade umgekehrt die Chylusgefäße bei der Kontraktion des Darmes sich erweitern und bei der Dilatation sich verengern müssen, wie es von den Kapillaren in den quergestreiften Muskeln bekannt ist; allein die Beobachtung von VOIT[1] und BAUER über das Hervorschießen von Chylus bei der Darmkontraktion zeigt, daß dies nicht der Fall sein kann. Ist die Peristaltik völlig ausgeschaltet, etwa durch Lähmung der Muskulatur oder der Nerven, werden wir bei der mannigfaltigen Art der Einwirkung der Peristaltik auf die Aufsaugung im Darm eine erhebliche Beeinträchtigung der letzteren erwarten, und bei Versuchen über Resorption stets die Art und Größe der erregten Peristaltik mit in Rechnung ziehen müssen. Die Größe der letzteren hängt nicht

[1] A. a O.

bloß von der Konzentration und Art der zu resorbierenden Lösung, sondern in gleicher Weise von der Reizbarkeit der Nervenfasern und Muskelzellen und damit vor allem von der Beschaffenheit der Blutflüssigkeit im Körper ab. Viel weniger als alle bisher erwähnten Faktoren, die bei der Aufsaugung der Nahrung aus dem Darm tätig sind, kommt die amöboide Form der Aufnahme kleinster Partikel für die physiologischen Verhältnisse in Betracht, wenn auch einzelne Zellen des Wirbeltierkörpers sich diese Funktion der niedersten tierischen Organismen noch bewahrt haben. Von dem Stäbchensaum der Epithelzellen haben wir gesehen, daß er wegen der gallertartigen Zwischensubstanz zwischen den zilienähnlichen feinen Stäbchen nicht für die amöboide Aufnahme in Betracht kommen kann, dagegen werden die Leukocyten mit ihrer amöboiden Beweglichkeit an den Stellen zur Aufnahme fester Partikel befähigt sein, wo sie direkt mit dem Darminhalt in Berührung treten. Dies ist z. B. beim Kaninchen der Fall an der Kuppe der PEYERschen Noduli, welche bei diesem Tier nicht in der Submucosa gelegen sind, sondern zur Hälfte in das Darmlumen hineinragen. Die Kuppe ist wohl mit Epithel überzogen, aber es findet oft eine so starke Durchwanderung von Leukocyten aus diesen Noduli in den Darm statt, daß man von einer zusammenhängenden Epithelschicht nicht mehr reden kann, sondern die Leukocyten Gelegenheit haben, kleine Partikel des Darmlumens durch amöboide Bewegungen in sich aufzunehmen. Bei der Taube fand ich in den zwei blindsackförmigen Rektalausstülpungen Lymphknötchen mit Keimzentren, welche ganz ohne stützende Epithelschicht mit dem Lumen der Blindsäcke kommunizierten und daher wahrscheinlich auch zur Auswanderung der Leukocyten in den Darm Veranlassung gaben. Beim Kaninchen fand BIRROZEW[1] die größeren Leukocyten in den Nodulis angefüllt mit Bakterien, manchmal in so großer Zahl, daß, nach GRAM gefärbt, die ganzen Zellen großen Bakterienklumpen glichen. Derselbe Befund wurde unabhängig von ihm fast zur gleichen Zeit von RIBBERT[2] gemacht, und ebenso konnte MARIE WASSILIEFF-KLEIMAN[3] den direkten Nachweis der Bakterienaufnahme in die Darmleukocyten führen. Beim Kaninchen fand letzterer Autor auch die Aufnahme von Tuschekörnchen und Karmin in die Leukocyten sowohl wie die Epithelzellen. Letzterer Befund muß sehr überraschen, da nach den sorgfältigen Untersuchungen zahlreicher Forscher die Aufnahme ungelöster Stoffe im Darm, abgesehen von Fett, nicht nachzuweisen ist. Die Aufnahme von Karmin ist nicht beweisend, da alkalische Lösungen Karmin aufnehmen und daher gelöstes Karmin aufgenommen und erst in der Zelle in einer unlöslichen Verbindung wieder abgeschieden sein könnte, wie das gerbsaure Methylenblau in der Spirogyrazelle. Für Tuschekörnchen ist aber eine Aufnahme auf osmotischem

[1] *Medicinisches Centralblatt.* 1885 S. 801.
[2] *Archiv für pathologische Anatomie.* 1893. Bd. CXXXII. S. 66.
[3] *Archiv für experimentelle Pathologie.* Bd. XXVII. S. 191.

Wege nicht denkbar, da keine Körper vorhanden, die ein Lösungsvermögen für Kohle besitzen. Indigo und Zinnoberkörnchen wurden in keinem Falle in den Zellen wiedergefunden. Eine ganze Reihe von Autoren hat sich ebenfalls für die Möglichkeit der Aufnahme fester Körper ausgesprochen, so HERBST, MARFELS und MOLESCHOTT, LEVIN, HOLLÄNDER, AUSPITS und WEINTRAUD[1]. Ihnen stehen aber die Angaben so gewissenhafter Forscher wie HEIDENHAIN, ARNOLD, DONDERS, TIEDEMANN und GMELIN gegenüber, die niemals einen fein pulverisierten Körper in den Darmepithelien oder im Chylus wiederfinden konnten. Früher, als man die Zotten noch durch weite Stomata mit dem Darmlumen in offener Kommunikation stehen ließ, hielt man allerdings die Resorption nur suspendierter Körper für selbstverständlich. Die Frage nach der Resorption ungelöster Körper hat so viele Forscher beschäftigt, trotz ihrer Unerheblichkeit für die physiologische Aufsaugung im Darm, weil man mit ihr auch die Frage nach der Fettresorption zu lösen hoffte. Allgemein wurde angenommen, daß das Fett im Darmkanal nicht in Lösung übergeführt würde und auch in ungelöstem Zustande die Darmwand passieren müßte.

Wenn man aber den Darm eines in starker Fettverdauung befindlichen Hundes öffnet, so findet man der Epithelschicht anhängend nicht festes Fett, sondern eine gelbe Lösung. In Galle kann man auch im Reagenzglas fein verteiltes Fett in Lösung bringen bei Anwesenheit von Pankreassekret, auch ist schon früher auf die osmotische Aufnahme von Fett in Pflanzenzellen hingewiesen, bedingt durch die Anwesenheit fettlösender Stoffe im Plasma. Wir können also nicht mehr die Aufnahme ungelöster Partikelchen in Parallele setzen mit der Aufsaugung der Fette im Darm durch osmotische Kräfte oder durch Filtration. Die amöboide Aufnahme ungelösten Fettes durch die Leukocyten kann unmöglich bei der Fettresorption eine beträchtliche Rolle spielen wegen der geringen Anzahl der im Darmlumen befindlichen weißen Blutkörperchen, wenn auch ZAWARYKIN und SCHÄFER die originelle Theorie aufgestellt haben, daß die Leukocyten die Darmwand durchwandern, sich im Darmlumen mit Fett beladen und so den alleinigen Fettransport vermitteln sollen. Dagegen ist zu bemerken, daß keine Beobachtung dafür spricht, daß Leukocyten, die einmal in den Darm gelangt sind, denselben Weg wieder zurückgelegt hätten. Schon wegen des Nachweises des Fettes in den Epithelzellen, den Kittsubstanzen und den Chylusspalten ist an eine alleinige Fettresorption durch Leukocyten nicht zu denken, es ist aber nicht einmal wahrscheinlich, daß die amöboide Aufnahme von Fett im Darmlumen überhaupt in Frage kommt, wenn man die der Darmwand benachbarten Fettschichten in flüssigem Zustand gefunden hat. Nachdem die Leukocyten lange im Körper gar keine Funktion auszuüben schienen, hat man sie auf einmal mit einer Fülle von Funktionen

[1] Literatur siehe bei OPEL, Lehrbuch. S. 511.

ausgestattet gedacht, die sie schon ihrer geringen Menge wegen gar nicht übernehmen können. Bei der Fettresorption findet man allerdings oft auch die zahlreichen Leukocyten der Darmwandungen angefüllt mit Körnchen, die sich mit Osmium schwarz färben, und die deshalb für resorbiertes Fett gehalten wurden, bis Heidenhain zeigte, daß diese Körnchen nicht in Äther und Benzol löslich und deshalb auch kein reines Fett sein können.

Wenn fast alles Fett in feinst emulgiertem Zustande im Chylus wieder gefunden werden kann, ist eine beträchtliche Aufnahme durch die Leukocyten recht unwahrscheinlich, da wir doch nicht werden annehmen wollen, daß alle Darmleukocyten während der Resorptionsperiode molekular zerfallen und so das aufgenommene Fett wieder abgeben werden.

Hofmeister[1] glaubte, den Leukocyten eine andere Rolle zuschreiben zu müssen als Zawarykin, welcher sie mit der alleinigen Fettaufnahme betraute. Die weißen Blutkörperchen sollten nämlieh alles resorbierte Nahrungseiweiß in Form von Pepton in ihr Inneres aufnehmen, dort in Eiweiß zurückverwandeln und später auf den ganzen Körper verteilen bei ihrer Rückkehr in das Blut. Die resorbierten Peptone sollten zunächst von den Leukocyten der Darmwand; was diesen entgeht, von den Leukocyten der Lymphdrüsen, die in die Chylusbahn eingeschaltet sind, abgefangen werden. Da das Gewicht der Leukocyten in der Darmwand bei weitem nicht ausreicht, um eine Aufnahme des gesamten Nahrungseiweißes möglich erscheinen zu lassen, so nahm Hofmeister an, daß durch die Aufnahme der Peptone eine fortgesetzte Teilung der weißen Blutkörperchen angeregt werde, und wir so die in der Zeiteinheit gefundene Leukocytenmenge während Resorptionsperiode uns vervielfältigt denken müssen. Er verglich die dann erfolgende Verteilung des rückverwandelten Eiweißes durch die in den Blutstrom zurückkehrenden Leukocyten mit der Verteilung des Sauerstoffes im Körper durch die roten Blutscheiben. Mit Unrecht hat wohl Opel[1] dagegen geltend gemacht, daß bei der Hofmeisterschen Annahme es von Mitosen in der Darmwand wimmeln müsse. Nicht mitotische, sondern amitotische Teilung werden wir von Zellen erwarten müssen, welche durch die überreichliche Peptonaufnahme so geschädigt worden sind, daß ihr Zerfall in der Blutbahn nicht mehr lange auf sich warten läßt. Die direkte Widerlegung findet die Hofmeistersche Theorie vielmehr in der Tatsache, daß Pepton, in die Chyluswege eingebracht, nicht verschwindet beim Passieren der eingeschalteten Lymphdrüsen, also von den Leukocyten gar nicht in nennenswerter Menge aufgenommen wird. Zawilsky (129) schätzte ferner die aus dem Ductus thoracicus fließende Lymphmenge innerhalb 24 Stunden auf etwa 1200 g Flüssigkeit bei einem mittelgroßen Hunde. Da der Chylus einen mittleren Eiweißgehalt von 2,1 bis 2,3 Prozent hat, müßte eine zehnmal so große Flüssigkeitsmenge den Ductus thoracicus passieren, um

[1] *Zeitschrift für physiologische Chemie*, Bd. V, und *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1885, Bd. XIX.

die beobachtete Aufnahme von 274 g trockenen Eiweißes zu erklären. Gegen diesen von OPEL[1] ausgesprochenen Einwand könnte man einwenden, daß die reichliche Aufsaugung von Chylus in das Blutgefäßsystem innerhalb der Bauchhöhle, wie sie durch die HAMBURGERschen Resorptionsversuche unzweifelhaft gemacht ist, keine Berücksichtigung erfahren hat, obwohl durch diese Aufsaugung die aus dem Ductus thoracicus ausströmende Chylusmenge kein Maß mehr abgibt für die Chylusmenge, die in die ersten Chyluswege aufgenommen worden ist; auch haben wir keinen Grund, anzunehmen, daß alle Leukocyten in die Lymphbahnen und nicht direkt in die Blutgefäße zurückkehren. Auch der zweite Einwand OPELS gegen die HOFMEISTERsche Theorie, daß der Flüssigkeitsstrom gelöster Körper gar nicht in die Chylusgefäße, sondern direkt in die Blutkapillaren führt, die gelösten Peptone daher gar nicht in das Zottenstroma hineingelangen können wegen der peripheren Lage der Kapillaren, ist nicht wahrscheinlich, da tatsächlich, wie wir gesehen haben, eine direkte Aufsaugung gelöster Stoffe in die Chylusgefäße besteht. Abgesehen von dem mißlungenen Nachweis der Aufnahme von Pepton in die Leukocyten, erscheint die HOFMEISTERsche Theorie unwahrscheinlich bei der vergleichenden Betrachtung der Resorptionsvorgänge im ganzen Tierreich. Dieselben Kräfte, welche bei den Evertebraten, die keine solche Anhäufung von Wanderzellen im Darmschlauch zeigen, für die Aufnahme gelöster Eiweißkörper maßgebend sind und die auch bei den einzelligen Wesen die Nahrungsaufnahme vermitteln, nämlich die osmotisch wirksamen Affinitäten, müssen auch in den Darmepithelzellen der Wirbeltiere als tätig angesehen werden, und letztere allein kommen auch mit den Darmflüssigkeiten in direkte Berührung. Die Zahl der Leukocythen, welche in das Darmepithel eindringen, wächst nicht bei reichlicher Resorption, sondern nimmt ab, und die stärkste Durchwanderung von Leukocyten finden wir bei Hungertieren. Während des Winterschlafes und während der Ruheperiode der Fische, welche, im Schlamme eingetrocknet, ein fast latentes Leben führen, kommt es während der langen Inanition zu einer fast völligen Auflösung und Zerstörung des Darmepithels durch die zahlreich durchwandernden Leukocyten. Dieser Vorgang erklärt auch die physiologische Anwesenheit so großer Wanderzellenmengen im Darm aller Wirbeltiere. Die Leukocyten sammeln sich im Körper überall, wo Zellen zugrunde gehen, angelockt durch die Anwesenheit von Stoffen, welche in lebenden Zellen zurückgehalten, nach dem Tode derselben in die Umgebung diffundieren. Vor allem ist es von den Kernstoffen, Nukleinen sowohl wie Nukleinsäuren, bekannt, daß sie ein vorzügliches leukocytenlockendes Mittel abgeben. Diese Diffusion von Stoffen, welche für gewöhnlich im Plasma zurückgehalten werden, wird aber nicht erst nach dem völligen Absterben der Zellen einsetzen, sondern jede Schädigung der osmotischen Gleichgewichtsverhältnisse zwischen Kern und Plasma, wie sie schon durch

[1] A. a. O.

Überschwemmung des Plasmas mit Nährstoffen gegeben ist, wird zur Änderung der Qualität und Quantität der durch Omose dem Blutplasma entzogenen Stoffe führen müssen.

Bei den mannigfachen Schädigungen durch ungeeignete Konzentrationen und durch Anwesenheit schädlicher Stoffe in der zu resorbierenden Lösung werden fortwährend große Mengen der exponierten Darmepithelzellen zu Grunde gehen und so zur Einwanderung von Leukozyten aus den Blutkapillaren in das Epithel beitragen. Das Darmepithel befindet sich also gewissermaßen beständig in den Anfangsstadien der Entzündung, die ja gerade durch das Einwandern von Leukocyten, veranlaßt durch absterbende fixe Zellen, charakterisiert wird. Im Hungerzustand werden von allen Körperzellen diejenigen am raschesten zugrunde gehen, die an die reichlichste Nahrungszufuhr angepaßt sind, das sind wieder die Darmepithelien, und darum erfolgt beim Hungern eine so reichliche Einwanderung von Leukocyten in das geschädigte Darmepithel, welche bei den oben erwähnten Fischen zuletzt zu einer völligen Zersprengung und Einschmelzung des histiologischen Gefüges der Darmwand führt. Wir müssen das Zuwandern der Leukozyten zu in ihrer Lebenstätigkeit geschädigten Zellen der Darmwandung als wichtiges Schutzmittel des Körpers auffassen, um besonders im Darmkanal, wo so oft die Schädigung des Darmepithels durch Bakterien verursacht ist, ein Eindringen der letzteren in den Körper an den geschädigten Stellen zu verhindern und zugleich die abgestorbenen und nun an ihrer Stelle überflüssigen Epithelzellen durch Aufnahme in die Phagocyten zu beseitigen. Für die Aufsaugung aus dem Darm kommen nach dieser Auffassung, entgegen Hofmeister und seinen zahlreichen Schülern, welche die gesamte Eiweißaufnahme, und Zawarykin und Schäfer gegenüber, welche die gesamte Fettaufnahme als Funktion der Leukocyten betrachtet wissen wollen, letztere nicht wesentlich in Betracht, wenn auch eine ganz geringfügige Beteiligung im Sinne der oben erwähnten Autoren nicht unmöglich erscheint.

Als Kräfte, welche im wesentlichen die Aufsaugung aus dem Darm vermitteln, haben wir bisher die Osmose, die Tätigkeit der Zottenmuskulatur, die chylusbefördernden Kräfte, darunter besonders die Peristaltik, kennen gelernt und auch den Einfluß des negativen Druckes in den Bauchvenen hervorgehoben, hervorgerufen durch Atem- und Herzbewegungen und den dadurch herbeigeführten Übertritt von Chylus aus den ersten Chyluswegen in das Blutgefäßnetz. Von dieser Auffassung scheint gänzlich die Darstellung abzuweichen, welche Hamburger (29) auf Grund eigener Versuche von den Kräften liefert, welche die Aufsaugung vermitteln sollen. Nach Hamburger wird durch molekuläre Imbibition der größte Teil der Flüssigkeit aufgenommen, dann setzt durch kapilläre Imbibition die aufgenommene Flüssigkeit ihren Weg in die Lymphspalten fort und wird zum Teil durch die Lymphe weggeführt. Größtenteils wird sie durch

molekuläre Imbibition in die Kittsubstanz der Blutgefäßendothelien aufgenommen, um durch kapilläre Imbibition in die Blutgefäße überzutreten. Von hier wird sie durch den Blutstrom weggeführt. Bei dem Übergang in die Kapillaren läßt Hamburger noch zwei Faktoren tätig sein: 1. eine Kraft, welche Flüssigkeit aus den Gewebsspalten mit dem kapillären Blutstrom mitschleppt und welche mit der Stromschnelligkeit wächst, und 2. den intestinalen Druck. Von diesen Faktoren soll dem intestinalen Druck die bei weitem überwiegende Bedeutung zukommen. Bei dieser Darstellung versteht Hamburger augenscheinlich unter molekulärer Imbibition das, was hier unter der osmotischen Aufnahme gelöster Stoffe behandelt worden ist. Nicht so klar liegt, was Hamburger unter der kapillären Imbibition in die Lymphspalten und die Haargefäße verstanden wissen will. Kapillarattraktion von Flüssigkeit in Haarröhrchen kann doch nur bei ungefüllten Kapillaren in Betracht kommen; denn die Kapillarattraktion ist ebenso wie der intestinale Druck keine Kraft, welche für sich allein eine dauernde Flüssigkeitsbewegung zur Folge haben kann. Vielleicht meint aber Hamburger damit die aufsaugende Kraft durch die Kontraktion der Muskulatur ausgepreßter und bei der Dilation Flüssigkeit aufsaugender Kapillaren und Lymphgefäße, was früher als die resorptionsbefördernde Wirkung der chylusbewegenden Kräfte geschildert worden ist, wobei der indirekte Einfluß des intestinalen Druckes berücksichtigt worden ist. Was Hamburger unter der Kraft verstanden wissen will, „welche Flüssigkeit aus den Gewebsspalten mit dem kapillären Blutstrom mitschleppt und welche mit der Stromschnelligkeit wächst", geht aus seinen Ausführungen nicht deutlich hervor. Es steht zu vermuten, daß er an ein Mitreißen von Lymphe durch den Kapillarstrom denkt in der Weise, wie Luft in einer Wasserstrahlpumpe mitgerissen wird, wo allerdings die mitgerissene Menge mit der Stromschnelligkeit wachsen muß. Die Verhältnisse in den Kapillaren mit ihrer ganz geringen Stromgeschwindigkeit liegen aber doch wesentlich anders. Beständen hier offene Kommunikationen mit den Lymphspalten, so würde nicht die Lymphe mit dem Blutstrom mitgerissen, sondern die Blutflüssigkeit würde in die Lymphspalten übertreten. Bei allseitig geschlossenen Röhren ist aber die benetzende Flüssigkeitsschicht als ruhend zu betrachten, so daß ein Mitreißen außerhalb gelegener Flüssigkeit ganz ausgeschlossen scheint. Wohl aber kann wie früher geschildert, bei positivem Druck in den Chlylusgefäßen und negativem in den kleinsten Venen eine Filtration von Clylus in die Blutgefäße stattfinden, deren Größe nicht mit der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren, sondern mit der Druckdifferenz zwischen Außen- und Innenflüssigkeit und mit dem Widerstand der Kapillarmembran gegen Filtration varieren muß. Weil nun bei erhöhtem negativen Druck in den großen Venen nicht nur die für die Filtration in Betracht kommende Druckdifferenz, sondern auch die Strömungsgeschwindigkeit in den Kapillaren wachsen muß, ist vielleicht durch dies

Zusammentreffen HAMBURGER veranlaßt worden, an ein Mitreißen des Chylus mit der Blutströmung zu glauben. Ebenso kann vielleicht eine aktive Erweiterung der Kapillaren unter besonderen Umständen ein Zuströmen von Flüssigkeit aus den Gewebsspalten in das Lumen zur Folge haben; auch hier wird dann durch den verminderten Widerstand die Strömungsgeschwindigkeit wachsen, ohne daß diese ein ursächliches Moment für den Übertritt von Chylus oder Lymphe in das Blutgefäßsystem darstellte.

Daß Flüssigkeit, welche in die Bauchhöhle gelangt, nicht, wie HAMBURGER und STARLING und TUBBY (97) meinen, nur durch die Blutgefäße aufgesogen, sondern in die Lymphgefäße aufgenommen wird und erst von da sekundär teils durch Diffusion, teils durch Filtration in die Blutgefäße gelangt, läßt sich experimentell beweisen. Spritzt man eine Aufschwemmung von Berliner Blau in die Hodensubstanz eines Hundes, so kann man, wenn man den Hund zur richtigen Zeit tötet, eine blaue Injektion der Lymphbahnen bis zum Ductus thoracicus erhalten zum Beweis dafür, daß die injizierte Flüssigkeit ihren Weg durch das Lymphgefäßsystem nimmt. Ebenso erhält man eine Injektion der Lymphbahnen, wenn man Stärke- oder Karminkörnchen direkt in die Peritonealhöhle bringt. Mischt man nun diesen Aufschwemmungen einen leicht diffusiblen und durch charakteristische Reaktionen leicht erkennbaren Körper (ich benutze dazu Ferrozyankalium) bei, so wird dieser durch Diffusion aus den Lymphwegen verschwinden und ins Blut gelangen, während die eingespritzte Flüssigkeit ihren Weg durch die Lymphbahnen fortsetzt. So ergab sich, daß die noch deutlich blaue Flüssigkeit aus den Anfängen des Ductus thoracicus keine Eisenreaktion mehr gab nach 3 Stunden, als einem Kaninchen Ferrozyankalium und Indigolösung in die Hodensubstanz injiziert wurde. Das leicht diffusible Ferrozyankalium hatte also die Lymphwege bereits verlassen zu einer Zeit, wo das schwerer diffusible Indigo noch seinen Weg in den Lymphbahnen fortsetzte. In gleicher Weise kann man an Natrium jodoalbuminatum, einem Eiweißpräparat der chemischen Fabrik von Dieterich in Helfenberg mit intramolekular[1] gebundenem Jod, zeigen, daß auch dieser schwer diffusible Körper sich länger in den Lymphwegen nachweisen läßt als gleichzeitig injizierte Ferrozyankaliumlösung oder die Lösung von Jodkalium oder Magnesiumsulfat. Durch das fest im Eiweißmolekül gebundene Jod ist das Natrium jodoalbuminatum besonders geeignet, uns den Weg zu zeigen, welchen resorbierte Eiweißkörper zurücklegen, da durch das leicht nachweisbare Jodatom das Eiweißmolekül gewissermaßen mit einer Erkennungsmarke bezeichnet ist und überall leicht nachgewiesen werden kann. Das Präparat enthält kein freies Jod, wie man leicht nachweisen kann, wenn man die neutral reagierende Lösung mit Chloroform schüttelt. Durch salpetrige Säure läßt sich dagegen Jod

[1] Nur ein Teil des Jods ist intramolekular gebunden.

aus dem Molekül abspalten und durch Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff oder Chloroform nachweisen. Daß das Präparat aber nicht etwa eine bloße Mischung eines Jodsalzes mit einem Eiweißkörper darstellt, zeigt sich, wenn man die Lösung mit einem eiweißfällenden Mittel, z. B. Phosphorwolframsäure und starker Salzsäure, behandelt. Dann wird das Jodeiweiß als solches ausgefällt, wie man durch Veraschung des sorgfältig ausgewaschenen Niederschlages nachweisen kann. Durch dieses Jodeiweißpräparat läßt sich auch der Nachweis führen, daß Stoffe, welche aus dem Darm resorbiert werden, nicht bloß „durch unbekannte Kräfte" in die Kapillaren geleitet werden. Als einem Kaninchen 20 ccm einer 1%igen Lösung in eine abgebundene Darmschlinge injiziert wurden, konnte nach dem Verlauf von 2 Stunden der Nachweis des Jodeiweißes in der Flüssigkeit geliefert werden, welche einem Lymphgefäß mit einer feinen Spritze entnommen wurde. Das Blut einer Mesenterialvene enthielt zu derselben Zeit nicht so viel Natrium jodoalbuminatum, daß der Nachweis von Jod im veraschten Blut gelang. Wenn also bei der Resorption der Eiweißkörper der Eiweißgehalt des Chylus nicht gesteigert ist gegen die Norm, so ist damit noch nicht der Beweis geliefert, daß kein resorbiertes Eiweiß mit dem Chylusstrom mit fortgeführt wird, nur wird der Wasser- und Salzgehalt sich mit dem Blute in Diffusionsgleichgewicht setzen müssen. Man hatte bisher nur kein Erkennungsmittel, um das resorbierte Eiweiß von dem durch die Kapillaren transsudierten Eiweiß unterscheiden zu können. Der Jodgehalt des Natrium jodoalbuminatum ermöglicht aber eine solche Unterscheidung und zeigt, daß nicht alle resorbierten Eiweißkörper von den Zottenkapillaren aufgenommen werden, sondern daß die Chyluswege ebenfalls als Abzugswege von Wasser und allen gelösten Stoffen, die im Darm resorbiert werden, anzusehen sind. Daß der Traubenzucker während der Resorption von reichlichen Zuckermengen im Darm doch nicht vermehrt im Ductus thoracicus erscheint, wird keine anderen Gründe haben, als das schnellere Verschwinden von leicht diffusiblem Ferrozyankalium aus den Lymphwegen der Bauchhöhle den schwer diffusiblen Farbstoffen und Eiweißkörpern gegenüber. Wenn durch die Filtrationskräfte eine konzentrierte Zuckerlösung in die Anfänge der Chyluswege gelangt, wird sie doch durch Diffusion so weit verdünnt werden, daß der Chylus mit einem Zuckergehalt von 0,2% in die Vena subclavia sich ergießen wird. Ein schwer diffusibler Körper, einmal in die Chyluswege aufgenommen, wird dagegen seinen Weg in den Chylusbahnen viel länger fortsetzen und bei beschleunigtem Lymphstrom in einer Fistel des Ductus thoracicus sich nachweisen lassen müssen.

Fassen wir nun zum Schluß die bisherigen Betrachtungen zusammen, so finden wir, daß durch Kombination von osmotischer Aufsaugung und Filtration, wie sie oben besprochen wurde, alle bisher bekannten Erscheinungen bei der Aufsaugung im Darm sich qualitativ erklären lassen,

daß aber eine quantitative Vorausberechnung der Größe der Aufsaugung in keinem Falle sich wird geben lassen, da wir weder die mit den Körperzuständen stets wechselnde Menge der Affinitäten in den Darmepithelien kennen, noch die Größe der Druckkräfte, welche für den Filtrationsdruck in Betracht kommen, noch endlich die stets wechselnde Größe der Sekretion in den Darm, welche die Resorptionsresultate fälscht. Dagegen liegt keine Notwendigkeit vor, mit Heidenhain das Epithel als den Sitz von Lebenskräften anzusehen, welche, von der Osmose unabhängig, die Aufsaugung aus dem Darm bewirken und die gelösten Stoffe und das Wasser in die Blutkapillaren, das Fett aber in die Chylusbahnen dirigieren. Im obigen wurde versucht zu zeigen, daß im Gegenteil die Lebenseigenschaften des Epithels gerade die osmotische Aufsaugung beeinflussen, während die von der Osmose unabhängige Aufsaugung durch Filtration, durch Kräfte bewirkt wird, welche in der glatten Muskulatur des Darmes und in der quergestreiften des Herzens und der Körpermuskeln ihren Sitz haben. Die von Heidenhain beobachteten Abweichungen von den Gesetzen der Osmose sind nur Abweichungen von den Gesetzen der Osmose durch semipermeable Membranen, welche in den Darmwandungen nirgends verwirklicht sind.

Literatur.

1. v. Mering, *Dies Archiv.* 1877. Physiolog. Abtlg. S. 379.
2. Magendie, *Compt. rend.* T. XXIII. p. 187.
3. M'Gregor, *London med. Gaz.* 1877. May.
4. Frerichs, Wagners *Handwörterbuch der Physiologie.* Bd. III. S. 803.
5. Abeles, *Medic. Jahrbücher.* 1875. H. 3.
6. Külz, *Archiv f. experim. Pathologie und Pharmacie.* Bd. VI. H. 143.
7. Pary, *Medicinisches Centralblatt.* 1877.
8. Brücke, *Wiener Sitzungsberichte.* 1869.
9. Krause, *Zeitschrift für ration. Medicin.* N.F. Bd. VII. S. 148.
10. Chauveau, *Compt. rend.* 1856. T. XLII. p. 1010.
11. Poiseuille et Lehort, *Compt. rend.* T. XLVI. p. 565.
12. Guhler et Querenne, *Gaz. med.* 1854.
13. Lesser, *Arbeiten aus dem Physiologischen Institut zu Leipzig.* 1871.
14. Fignier, *Compt. rend.* T. XL.
15. Schiff, *Journal de l'anat. et de la physiol.* 1866.
16. Bleile, *Dies Archiv.* 1879. Physiolog. Abtlg.
17. Salomon, *Dies Archiv.* 1879. Physiolog. Abtlg. S. 159.
18. von Anrep, *Dies Archiv.* 1881. Physiolog. Abtlg. S. 504.
19. Leo v. Brasol, *Dies Archiv.* 1884. Physiolog. Abtlg. S. 211.
20. R. Meade Smith, *Dies Archiv.* 1884. Physiolog. Abtlg. S. 481.
21. J. Munk und Rosenstein, *Dies Archiv.* 1890. Physiolog. Abtlg. S. 376.
22. Weyert, *Dies Archiv.* 1891. Physiolog. Abtlg. p. 187.
23. Ellenberger und Hofmeister, *Dies Archiv.* 1891. Physiolog. Abtlg. S. 212.
24. Johannes Frenzel, *Dies Archiv.* 1892. Physiolog. Abtlg. S. 81.
25. V. Harley, *Dies Archiv.* 1893. Physiolog. Abtlg. Suppl. S. 46.
26. Kossel, *Dies Archiv.* 1894. Physiolog. Abtlg. S. 586.
27. H. J. Hamburger, *Dies Archiv.* 1895. Physiolog. Abtlg. S. 364.

28. MOLESCHOT und MARFELS, *Wiener medic. Wochenschrift.* 1854. Nr. 52.
29. H. J. HAMBURGER, *Dies Archiv.* 1896. Physiolog. Abtlg. S. 428.
30. ZUNTZ, *Dies Archiv.* 1896. Physiolog. Abtlg. S. 538.
31. H. J. HAMBURGER, *Dies Archiv.* 1897. Physiolog. Abtl. S. 132.
32. H. J. HAMBURGER, *Dies Archiv.* 1897. Physiolog. Abtl. S. 137.
33. BARLOW, *Journal of physiol.* Vol. XIX. p. 140.
34. DROSDOFF, *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. I. S. 216.
35. E. GOTTWALT, *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. IV. S. 423.
36. J. RUNEBERG, *Archiv für Heilkunde.* Bd. XVIII.
37. J. RUNEBERG, *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. VI. S. 508.
38. A. LOEWY, *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. IX. S. 537.
39. H. GOLDSCHMIDT, *Zeitschr. für physiol. Chemie.* Bd. X S. 361.
40. H. ANSPITZ, *Wiener medic. Jahrbuch.* 1871. N. F. Bd. III.
41. N. v. REGÉCZY, *Pflügers Archiv.* Bd. XXX. S. 544.
42. GUMILEWSKI, *Pflügers Archiv.* Bd. XXX. S. 556.
43. RÖHMANN, *Pflügers Archiv.* Bd. XLI S. 411.
44. ELLENBERGER und HOFMEISTER, *Pflügers Archiv.* Bd. XLI. S. 48.
45. G. GINSBERG, *Pflügers Archiv.* Bd. XLIV. S. 306.
46 F. SCHENK, *Pflugers Archiv.* Bd. XLVII. S. 621.
47. HEIDENHAIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LVI. S. 579.
48. COHNSTEIN, *Virchows Archiv.* Bd. CXXXV. S. 514.
49. N. ORLOW, *Pflügers Archiv.* Bd. LIX. S. 170.
50. COHNSTEIN. *Pflügers Archiv.* Bd. LIX. S. 350.
51. HEIDENHAIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LVIII. Suppl. S. 1.
52. TSCHEREWKOW, *Pflügers Archiv.* Bd. LXII. S. 304.
53. HEIDENHAIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LXII. S. 320.
54. J. LEWIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LXIII. S. 171.
55. COHNSTEIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LXIII. S. 587.
56. F. HOFFMANN, *Zeitschrift für Biologie* Bd. VIII. S. 153.
57. H. TAPPEINER, *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XVI. S. 497.
58. C. VOIT und BAUER, *Zeitschrift für Biologie.* Bd V. S. 536.
59. JAWORSKI, *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XIX. S. 443.
60. L. ARNSCHINK, *Zeitschrift für Biologie.* 1890. Bd. XVI. S 434.
61. BRANDL, *Zeitschrift für Biologie.* 1892. Bd. XXIX. S. 277.
62. L. ASHER, *Zeitschrift für Biologie.* 1892. Bd. XXIX. S. 247.
63. F. VOIT, *Zeitschrift für Biologie.* 1892. Bd. XIX. S. 325.
64. H. J. HAMBURGER, *Zeitschrift für Biologie.* 1894. Bd. XXX. S. 143.
65. HEIDENHAIN, *Pflügers Archiv.* Bd. IL. S. 209.
66. COHNSTEIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LIX. S. 350.
67. COHNSTEIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LIX. S. 508.
68. COHNSTEIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LXII. S. 58.
69. G. FRIEDLÄNDER, *Zeitschrift für Biologie.* 1896. Bd. XXXIII. S. 264.
70 F. v. SCANZONI, *Zeitschrift für Biologie.* 1896. Bd. XXXIII. S. 462.
71. E. FARNSTEINER, *Zeitschrift für Biologie.* 1896. Bd. XXXIII. S. 475.
72. L. BRIEGER, *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1878. Bd. VIII. S. 355.
73. HOFMEISTER, *Archiv für experimentelle Pathologie.* Bd. XIX. S. 1.
74. J. BRANDT und H. TAPPEINER, *Archiv für experimentelle Pathologie.* Bd. XXVI. S. 177.
75. F. HOFMEISTER, *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1890. Bd. XXVI. S. 355.
76. F. HOFMEISTER, *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1888. Bd. XXV. S. 1 und 240.
77. J. POHL, *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1888. Bd. XXV. S. 31.
78. A. EWALD, *Klinik der Verdauungskrankheiten.*

79. MARIE WASSILIEFF-KLEIMANN, *Archiv für experimentelle Patholog.* Bd. XXVII. S. 191.
80. HOFMEISTER, *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1890. Bd. XXVII. S. 395.
81. HOFMEISTER, *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1891. Bd. XXVIII. S. 210.
82. C. JACOBY, *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1892. Bd. XXIX. S. 171.
83. W. PASCHELES, *Pflügers Archiv.* 1897. Bd. LXVII. S. 219.
84. A. GRUENHAGEN, *Centralblatt für Physiologie.* 1887. Bd. I. S. 477.
85. A. GRUENHAGEN, *Archiv für mikroskopische Anatomie.* Bd. XXIX. S. 139.
86. RÖHMANN, *Jahrb. der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur.* Bd. XLV. S. 73.
87. T. UHLGÉRIK und L. TOTH, *Centralblatt für Physiologie.* Bd. II. S. 253.
88. CZAPLINSKI und ROSNER, *Centralblatt für Physiologie.* Bd. II. S. 254.
89. G. KLEMPERER und SCHEURLEN, *Zeitschr. für klin. Med.* Bd. XV. Nr. 4.
90. E. GEHRWALD, *Corresp. des Allgem. ärztlichen Vereins in Thüringen.* 1888. Nr. 6.
91. RUMPF, *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1889. S. 877.
92. S. GINSBERG, *Centralblatt für Physiologie.* 1889. Bd. III. S. 81.
93. C. VON VOIT, *Sitzungsbericht d. Gesellsch. f. Morpholog. in München.* 1890. Bd. V. 3.
94. MINKOWSKI, *Wiener klinische Wochenschrift.* Bd. XIII. S. 254.
95. OLSCHANETZKY, *Deutsches Archiv für Klin. Medicin.* Bd. XLVIII. S. 619.
96. KLUG, *Ungarisches Archiv für Medicin.* Bd. I. S. 114.
97. STARLING and TUBBY, *Journal of Physiol.* 1894. Vol. XVI. H. 1 u. 2.
98. W. COHNSTEIN, *Centralblatt für Physiologie.* 1895. S. 401.
99. J. SCHNITZLER und K. EWALD, *Centralblatt für Physiologie.* 1895. S. 672.
100. ADLER und MELTZER, *Centralblatt für Physiologie.* 1896. Bd. X. S. 219.
101. J. SCHNITZLER und K. EWALD, *Wiener Klinische Rundschau.* 1895. S. 273.
102. H. J. HAMBURGER, *Dies Archiv.* 1896. Physiolog. Abtlg. S. 302.
103. J. LEVIN, *Pflügers Archiv.* Bd. LXIII. S. 171.
104. H. HOCHHAUS und QUINCKE, *Archiv für experimentelle Pathologie.* Bd. XXXVII. S. 159.
105. G. HONIGMANN, *Archiv für Verdauungskrankheiten.* Bd. II, 3. S. 290.
106. J. MILLER, *Centralblatt für Physiologie.* 1896. S. 136.
107. MELTZER, *Centralblatt für Physiologie.* 1896. S. 281.
108. KOHLENBERGER, *Münchener medic. Wochenschrift.* Bd. XLIII. S. 1160.
109. G. KÖRESI, *Centralblatt für Physiologie.* 1897. S. 553.
110. L. ASHER und A. BARBÉRA, *Centralblatt für Physiologie.* 1897. S. 403.
111. J. MUNK, *Centralblatt für Physiologie.* 1897. S. 585.
112. B. MOORE und P. ROCKWOOD, *Centralblatt für Physiologie.* 1897. S. 289.
113. P. DENCKER, *Archiv für klinische Medicin.* Bd. LVIII. S. 210.
114. BALDI, *Arch. Ital. de Biol.* Vol. XXVII (2). p. 254.
115. KRAUS, *Berliner Klinische Wochenschrift.* Bd. XXXIV. S. 447.
116. C. COGGI, *Centralblatt für Physiologie.* 1897. S. 607.
117. D. BALDI, *Arch. Ital de Biol.* Vol. XXVII (2). p. 394.
118. L. ASHER und BARBÉRA, *Zeitschrift für Biologie.* Bd. LVI. S. 154.
119. R. HÖBER, *Pflügers Archiv.* Bd. LXX. S. 624.
120. R. NEUMEISTER, *Lehrbuch der physiologischen Chemie* Jena 1893.
121. BUNGE, *Lehrbuch der physiologischen Chemie.* Leipzig 1887.
122. TIGERSTEDT, *Lehrbuch der Physiologie.* Leipzig 1897.
123. PFEFFER, *Pflanzenphysiologie.* Leipzig 1897.
124. PACHT, *Centralblatt für Physiologie.* 1888. Bd. II. S. 688.
125. R. H. SCHMIDT, *Flora.* 1891. S. 300.
126. SPINA, *Sitzungsber. der Wiener Akad.* 1881. Bd. LXXXIV. 3.
127. SPINA, *Über Resorption und Sekretion.* Leipzig 1882.
128. OPEL, *Lehrbuch der vergleichenden mikroskop. Anatomie.* 1897. Bd. II.
129. ZAWILSKY, *Arbeiten aus dem Physiolog. Institut zu Leipzig.* 1876. S. 147.

Über die Genauigkeit von Messungen der Gefrierpunktserniedrigung bei Anwendung kleiner Flüssigkeitsmengen.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 12. Juni 1900.)

Da die Genauigkeit von Messungen der Gefrierpunktserniedrigung um so größer ist, je größer das zu einem Versuche verwendete Flüssigkeitsquantum gewählt wird, konnte es zweifelhaft erscheinen, ob sich mit einem Apparate, wie er von mir vor einiger Zeit beschrieben wurde, bei Verwendung von nur fünf bis sechs Kubikzentimetern Flüssigkeit eine für physiologische Zwecke genügende Genauigkeit erzielen läßt. Um diese Frage zu entscheiden, wurden eine große Reihe vergleichender Messungen in der Weise ausgeführt, daß in der gleichen Lösung das Molekulargewicht der gelösten Substanz einmal in einem BECKMANNschen Gefrierapparate und ferner in dem modifizierten Apparate bestimmt wurde.

Es zeigte sich bald, daß bei Verwendung so kleiner Flüssigkeitsmengen, wie sie zur Abkürzung der Versuchsdauer und zur Vergrößerung der Verwendbarkeit für physiologische Zwecke unbedingt geboten war, ein BECKMANNsches Thermometer und ein absolutes mit Teilung in 0,01° C und darüber nicht benutzt werden konnte, da durch die Trägheit der großen Quecksilbermasse die Genauigkeit völlig illusorisch gemacht wurde. Es konnte um so unbedenklicher ein Thermometer mit Teilung in 0,02° mit nur einem Viertel der Quecksilbermasse des BECKMANNschen Thermometers gewählt werden, als die Bestimmung der Siedepunktserhöhung nach LANDSBERGER mit in 0,05° geteilten Thermometern äußerst genaue Resultate ergeben hatte, trotzdem die Konstante für die Siedepunktserhöhung so sehr viel kleiner ist als die für die Gefrierpunktserniedrigung geltende.

Da für physiologische Zwecke nur wässerige Lösungen in Betracht kommen, konnte ein absolutes Thermometer verwendet werden, wodurch zugleich aus nur einer Temperaturablesung das Molekulargewicht einer gelösten Substanz sich berechnen läßt. Allerdings muß man vor Benutzung des Apparates einmal den Gefrierpunkt des reinen Wassers bestimmen, welcher wegen der bei der Eisabscheidung entwickelten Wärme stets oberhalb des Nullpunktes gelegen sein muß. Bei späteren Gefrierpunktsbestimmungen ist dann die für den Gefrierpunkt des destillierten, ausgekochten Wassers gefundene Zahl zu der abgelesenen Gefrierpunktserniedrigung hinzu zu addieren, braucht aber nicht mehr für jeden Versuch neu bestimmt zu werden.

Bei den Beckmannschen Apparaten für Gefrierpunktsbestimmungen ist der eigentliche Gefrierzylinder noch mit einem Außenzylinder umgeben, um durch eine isolierende Luftschicht den Temperaturausgleich zu verlangsamen. Eine solche Luftschicht verlängert die Dauer des einzelnen Versuches um das Zwei- und Dreifache und kann ohne Beeinträchtigung der Genauigkeit fortgelassen werden, wenn man nur die Temperatur des Außengefäßes möglichst nahe der zu erwartenden Gefriertemperatur wählt.

Auf den großen Einfluß, welchen die Wahl der Außentemperatur wie auch die Innehaltung konstanter Rührgeschwindigkeit auf die Genauigkeit der Messungen ausübt, ist von Nernst und Abegg[1] hingewiesen worden[2], und es wurden auch diese Faktoren bei der Ausführung der vergleichenden Bestimmungen mit den zwei Apparaten in der Weise berücksichtigt, daß stets die gleiche Temperatur der Kältemischung innegehalten wurde. Eine konstante Rührgeschwindigkeit läßt sich bei dem kleinen Apparat leicht bei freihändigem Rühren innehalten, bei der langen Dauer des Versuches mit dem Beckmannschen Apparat fand dagegen ein elektrisches Rührwerk Anwendung, dessen Geschwindigkeit sehr bequem durch einen Engelmannschen Widerstand (bestehend aus abwechselnden Lagen von Kohlen- und Neusilberplättchen, die durch eine Schraube zusammengepreßt werden) konstant gehalten werden konnte.

Während bei Ausführung einer einzelnen Gefrierpunktsbestimmung als Kältemischung zweckmäßig eine Lösung von salpetersaurem Ammonium in Wasser dienen kann, wenn die Beschaffung von Schnee oder Eis Schwierigkeiten machen sollte, bedarf man zur Ausführung mehrerer Bestimmungen Kältemischungen von Eis und Salz, da nur solche für längere Zeit genügende Kälte erzeugen können. Der Beckmannsche Gefrierapparat bedarf auch in diesem Falle eines Schutzmantels aus schlecht leitendem Materiale, um die Erwärmung der Kältemischung zu verhindern.

Die Dauer eines Versuches mit dem modifizierten Apparate beträgt etwa ein Fünftel bis ein Sechstel der Dauer eines Versuches mit dem Beckmannschen Apparate, auch wenn ein Außenzylinder die Abkühlung verlangsamt. Eine einzelne Bestimmung nimmt meist vier Minuten in Anspruch.

Zur Bestimmung des bekannten Molekulargewichtes von Substanzen für die Prüfung der Genauigkeit der Apparate wurden nur solche verwendet, welche so gut wie garnicht in wässeriger Lösung dissozüeren und leicht in großer Reinheit erhältlich sind; es waren dies Harnstoff, Traubenzucker, Rohrzucker und Chloralhydrat. Die Konzentration der Lösungen ist angegeben in Gewichtsteilen der Substanz pro Gewichtsteil, nicht nach Volumenverhältnissen, und es wurden die Lösungen durch Abwägen der Substanz und des Wassers hergestellt.

---

[1] *Zeitschr. f. physik. Chem.* XV. S. 681 und XVIII. S. 658.

[2] S. auch R. Abegg, *Wiedemanns Annal.* LXIV. 1898. S. 486.

So ergab sich bei Anwendung von 6 ccm einer 2,518%igen Harnstofflösung Δ zu 0,822° corr.[1] Bei einer Gefrierkonstanten von 18,9 berechnet sich das Molekulargewicht des Harnstoffes daraus zu $\frac{18,9 \times 2,518}{0,822}$, also das Molekulargewicht zu 57,9 statt 60.

Ein zweiter Versuch ergab M = 58,6, ein dritter M = 59,9.

Das Mittel aus den drei Versuchen beträgt also 58,13 für das Molekulargewicht des Harnstoffes. Der Fehler ist also 3,2%.

Für Rohrzucker ergaben die Versuche mit dem modifizierten Apparate bei Verwendung einer 1,912%igen Lösung M = 357,8, M = 357,8, M = 357,8, also ein Molekulargewicht im Mittel von 357,8 mit einem Fehler von 4,4%. Mit dem Beckmannschen Apparate bestimmt, berechnete sich das Molekulargewicht des Rohrzuckers zu 314,2. Der Fehler ist also hier 8,8%.

Für Traubenzucker ergaben die Versuche mit dem modifizierten Apparate in 0,819%iger Lösung M = 170,0, M = 191,1, M = 170,0, also im Mittel 175,9 mit einem Fehler von 2,2%, während mit dem Beckmannschen Apparate das Molekulargewicht zu 171,9 mit einem Fehler von 4,4% bestimmt wurde. Die Schwankungen der berechneten Molekulargewichte sind hier verhältnismäßig beträchtliche.

Für Chloralhydrat in 1,88%iger Lösung endlich wurde mit dem modifizierten Apparate das Molekulargewicht zu im Mittel 155,46 mit einem Fehler von 5,8% bestimmt, mit dem Beckmnnnschen Apparatezu 157,7 mit einem Fehler von 4,4%.

Der Wert der Gefrierkonstanten wurde in allen Versuchen, wie allgemein üblich, zu 18,9 angenommen, wenn auch nach Nernst und Abegg[2] ein Wert von 18,6 vielleicht der richtigere wäre. In drei Versuchsreihen von vieren hatte also der modifizierte Apparat genauere Bestimmungen des Molekulargewichtes ergeben als der Beckmannsche, in einem Falle eine etwas geringere. Allerdings soll hier darauf hingewiesen werden, daß bei Anwendung kleiner Flüssigkeitsmengen größere Schwankungen vorkommen als bei dem konstanter arbeitenden Beckmannschen Apparate und daß erst die Durchschnittszahlen mehrerer Versuche eine größere Genauigkeit ergeben, wie die Bestimmung des Molekulargewichtes des Traubenzuckers beweist. Die Unsicherheit der einzelnen Bestimmung beträgt etwa ± 0,01°, so daß der prozentische Fehler der Molekulargewichtsbestimmung mit dem Molekulargewicht steigt. Molekulargewichte über 10,000 lassen sich also mit der Methode der Messung der Gefrierpunktserniedrigung überhaupt nicht mehr bestimmen, da der Fehler dann 100% überschreiten würde. Bei der den Physiologen am meisten inter-

[1] Das Thermometer war in fünf Punkten von der Physikalisch-technischen Reichsanstalt geprüft worden. Es zeigte Korrekturen in den in Betracht kommenden Lagen von 0,01°.

[2] L. c.

essierenden Gefrierpunktserniedrigung von 0,56°, also der des Blutserums der Säugetiere, würde eine Abweichung von 0,02° einen Fehler von etwa 3·6% bedingen. Wir dürfen daher erwarten, mit dem modifizierten Apparate auch bei Anwendung kleiner Flüssigkeitsmengen eine völlig ausreichende Genauigkeit bei sorgfältigem Arbeiten zu erreichen, wenn man nur auf die Konstanz aller Versuchsbedingungen achtet. Es erscheint allerdings geboten, als Thermometer stets von der Reichsanstalt geprüfte Instrumente zu wählen, da Abweichungen von ± 0,01, wie sie bei gewöhnlichen Instrumenten vorkommen, die Genauigkeit der Bestimmungen zu sehr beeinträchtigen. Bei der Unempfindlichkeit aller Gewebe gegen geringe Schwankungen des osmotischen Druckes bietet für physiologische Zwecke eine geringe Steigerung der Genauigkeit von Gefrierpunktsbestimmungen durch komplizierte Apparate und Versuchsanordnungen keinen Vorteil, da es sich fast immer nur um die Bestimmung des Wasserwechsels tierischer Flüssigkeiten handelt, während die Genauigkeit der Bestimmung des osmotischen Druckes fast niemals ausreicht, um die Anwesenheit einer wirksamen Substanz in den tierischen Flüssigkeiten zu entdecken. Für Molekulargewichtsbestimmungen dagegen kommen Fehler selbst bis zu 10% kaum in Betracht, da es sich ja dabei nur um die Ermittelung handelt, ein wie Vielfaches des durch die Analyse ermittelten kleinsten Molekulargewichtes vorliegt.

Über einen experimentellen Nachweis von Blutsverwandtschaft.[1]

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

Noch ist kein halbes Jahrhundert verflossen, seitdem die Arbeiten von DARWIN die Ähnlichkeiten der Organismen als Blutsverwandtschaft verstehen lehrten, und doch ist schon die Überzeugung von der Richtigkeit der Deszendenzlehre weit über die Kreise der Naturwissenschaften hinaus in das Bewußtsein des größten Teiles aller Gebildeten gedrungen. Die Erkenntnis von der Tragweite des Aufschwunges, den die Naturwissenschaften seit Bekanntwerden von DARWINS Theorie genommen haben, hat dazu geführt, die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts, ungeachtet der vielen wichtigen Fortschritte auf anderen Gebieten, kurz als das „Zeitalter Darwins" zu bezeichnen. Trotz dieses unaufhaltsamen Fortschrittes des Gedankens von der gemeinsamen Abstammung der Organismen mehren sich in den letzten Jahren die Stimmen aus den verschiedensten Gebieten der Naturwissenschaften, welche das Lebenswerk Darwins als völlig gescheitert angesehen wissen wollen. „Der Darwinismus gehört der Geschichte an, wie das andere Kuriosum unseres Jahrhunderts, die HEGELsche Philosophie; beide sind Variationen über das Thema: ‚Wie man eine ganze Generation an der Nase führt' und nicht gerade geeignet, unser scheidendes Säkulum in den Augen späterer Geschlechter besonders zu heben", so urteilt der Zoologe DRIESCH[2], und andere Zoologen, unter ihnen FLEISCHMANN, haben sich ihm angeschlossen. Vor allem sind es aber die Kreise der Botaniker und der Anthropologen, welche die Deszendenztheorie für eine teils unbewiesene, teils falsche Hypothese ansehen und behaupten, daß noch kein einziger einwandsfreier Beweis für die Richtigkeit derselben geliefert worden sei[3].

Der innere Grund für den Widerstand gegen eine so überzeugende Theorie, wie sie die Deszendenzlehre darstellt, die im Gebiete der heutigen Biologie fast die Rolle eines Axioms spielt, ist wahrscheinlich zu suchen in ihrer unabweisbaren Verknüpfung mit der Lehre von der Abstammung des Menschen und der aus dieser folgenden Lehre von der Stellung des Menschen im natürlichen System der Zoologie; denn diese wichtigste Folgerung der Deszendenztheorie übertrifft an psychologischer Bedeutung und an Interesse weit die anderen Probleme der Entwicklungslehre.

---

[1] Der Inhalt der Abhandlung wurde vorgetragen in der Physiolog. Gesellschaft zu Berlin vom **12. Januar 1900.**

[2] *Biologisches Centralblatt.* 1896. S. 355, Anm.

[3] REINKE, *Deutsche Rundschau.* 1900. S. 249.

Was die Behauptung anlangt, daß kein einwandsfreier exakter Beweis für die Theorie von der Abstammung des Menschen von niedriger organisierten Wesen bisher erbracht worden sei, so kann man ihr zustimmen, insofern, als für eine Theorie — man denke an die Atomtheorie, Theorie der Ätherwellen usw. — exakte Beweise, d. h. Zurückführung auf Sinneseindrücke, bisher noch nie geliefert worden sind, da ja eine Theorie in der einheitlichen Zusammensetzung von exakt bewiesenen Tatsachen besteht, also wohl als im Widerspruche mit Tatsachen stehend widerlegt, aber nicht wie eine Tatsache selber exakt bewiesen werden kann. Weist man aber alle Indizienbeweise und Wahrscheinlichkeitsgründe, welche für die Deszendenztheorie sprechen, als nicht exakt genug ab, so muß man konsequenterweise auch die eigene Abstammung von einem Menschenpaar als nicht bewiesen hinstellen. Antwortet doch in diesem Sinne schon im Homer[1] Telemach auf die Frage Mentors, ob er der Sohn des Odysseus sei: „Meine Mutter, die sagt's, er sei mein Vater, doch selber weiß ich's nicht: denn von selbst weiß niemand, wer ihn erzeuget." Seit den Zeiten Homers ist also der Mensch in bezug auf seine eigene Abstammung auf Indizienbeweise angewiesen.

In den letzten Jahren hat sich die Zahl der indirekten Beweise, welche für eine Abstammung des Menschen von hylobatesähnlichen Vorfahren sprechen, bedeutend vermehrt. Nicht nur wurde von Eugen Dubois[2] das vielgesuchte Missing Link zwischen dem Menschen und den jetzt lebenden antropomorphen Affen in den Überresten des Pithecanthropus erectus gefunden, sondern durch die bedeutsamen entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen von Selenka wurde auch festgestellt, daß innerhalb der Gruppe der katarrhinen Affen, die jetzt lebenden anthropoiden Affen durch Bildung einer Placenta discoidalis capsularis zusammen mit dem Menschen allen übrigen Ostaffen gegenübergestellt werden müssen, die sich durch Bildung einer Placenta bidiscoidalis auszeichnen. Durch den Schöpfer der ausführlichsten wissenschaftlichen Anthropogenie, Ernst Haeckel[3], wurden in letzter Zeit alle bisher bekannt gewordenen Tatsachen zusammengestellt, welche dafür sprechen, daß der Mensch von einer Reihe ausgestorbener Ostaffen abstammt, deren jüngere Ahnen zur Gruppe der schwanzlosen Menschenaffen (Anthropoiden), deren ältere Ahnen zur Gruppe der Cynopitheken gehörten. Die Beweisführung stützt sich auf die drei wichtigsten Dokumente, welche der Zoologie zur Verfügung stehen, auf die vergleichende Paläontologie, auf die vergleichende Entwicklungsgeschichte und auf die vergleichende Anatomie, und es zeigte sich, daß die Ergebnisse dieser drei Zweige der Biologie in voller Übereinstimmung zu demselben Resultate führten.

[1] Odyssee. Übersetzung von Voss. Gesang I, V. 216.

[2] Pithecanthropus erectus, eine Stammform des Menschen. *Anatom. Anzeiger* Bd. XII, S. 1.

[3] Über unsere gegenwärtige Kenntnis vom Ursprung des Menschen. Bonn 1999.

Zu diesen drei Klassen von Beweisen für die Stammesverwandtschaft verschiedener Tierarten gesellt sich nun noch die Beweisführung, welche sich stützt auf die Ähnlichkeit in der chemischen Zusammensetzung des Blutes nahe verwandter Tiere. Wohl kann man erwarten, daß die chemische Ähnlichkeit nahe verwandter Arten sich nicht auf die Ähnlichkeit in der Blutzusammensetzung beschränken wird, doch sind bisher nur für das Blut vergleichende chemische Untersuchungen angestellt worden. Eine spezialisierte Untersuchung fast aller Blut- und Serumbestandteile bei einer ganzen Reihe von Haustieren hatte ABDERHALDEN[1] zu dem Resultate geführt, daß das Blut der Carnivoren sich deutlich in seiner chemischen Zusammensetzung von dem Blute der Herbivoren unterschied, und daß unter den letzteren wiederum das Blut nahestehender Arten, wie Schaf und Rind, eine gleichmäßigere Zusammensetzung aufwies, wie das des Pferdes und des Schweines. Die dort benutzte Methode der chemischen Untersuchung fast aller Blutbestandteile eignet sich jedoch ihrer Schwierigkeit wegen nicht zu umfassenden vergleichenden Blutbestimmungen, zumal geringe Schwankungen im Eiweißgehalt des Serums, wie sie durch die verschiedenen Ernährungsverhältnisse der Tiere gegeben sind, den Prozentgehalt an allen anderen Stoffen ebenfalls verändern müssen. Dagegen wurden von LANDOIS[2] im Anschlusse an die Versuche, Krankheiten der Menschen durch Tierbluttransfusionen zu heilen, wie sie noch in der Mitte des 19. Jahrhunderts üblich waren, eine große Reihe von vergleichenden Blutuntersuchungen angestellt, welche zu wichtigen Resultaten führten.

LANDOIS gelang es, die Mißerfolge der Tierbluttransfusionen für die Heilung von Krankheiten des Menschen zurückzuführen auf eine Auflösung der roten Blutscheiben des transfundierten Blutes in den Adern des Empfängers. An Tieren ausgeführte Transfusionsversuche mit dem Blute fremder Tierarten führten zu demselben Resultate wie die Versuche am Menschen. Die Tiere erkrankten nach der Einführung fremden Blutes unter Fiebererscheinungen oder gingen in zahlreichen Fällen sofort nach ausgeführter Transfusion zugrunde. Der Blutfarbstoff der fremden Erytrocythen erschien unmittelbar nach der Transfusion im Harne, ja es wurde öfter mehr Hämoglobin ausgeschieden, als in dem fremden Blute eingeführt worden war. Die Auflösung der roten Blutscheiben durch die Sera fremder Tiere war zuerst von CREITE[3] unter dem Mikroskop beobachtet worden, doch war die Tatsache allmählich in Vergessenheit geraten.

Nicht in allen Fällen konnte jedoch LANDOIS die Auflösung des eingespritzten Blutes in den Adern des Empfängers konstatieren. Nach Transfusionen zwischen Pferd und Esel, zwischen Wolf und Hund und zwischen

[1] *Zeitschrift für physiologische Chemie.* Bd. XXIII. S. 521 und Bd. XXV. S. 65.

[2] Zur Lehre von der Bluttransfusion. Leipzig 1875.

[3] Versuche über die Wirkung des Serumeiweißes nach Injektion in das Blut. *Zeitschrift für ration. Medicin.* Bd. XXXVI. *Archiv f. A. u. Ph.* 1900. Phys. Abt.

Hase und Kaninchen wurde kein Blutfarbstoff im Urin ausgeschieden, die Tiere erkrankten nicht, selbst nicht nach Überführung großer Blutmengen, sondern verhielten sich in jeder Beziehung wie nach einer Transfusion zwischen Exemplaren der eigenen Spezies. Landois konnte seine Resultate in dem Satz zusammenfassen, daß ein ergiebiger Austausch des Blutes nur möglich sei zwischen Vertretern ganz nahe verwandter Spezies.

Nach diesen Resultaten blieb nun noch übrig, festzustellen, wie nahe verwandt die Tiere sein müssen, deren Blut als „physiologisch identisch“ anzusehen ist, um die Resultate der Blutuntersuchung für die Zwecke der zoologischen Systematik verwenden zu können. Die Methode der direkten Bluttransfusion von Tier zu Tier ist zu umfassenderen vergleichenden Untersuchungen nicht geeignet und mußte durch eine bequemere ersetzt werden.

Die Ergebnisse der direkten Überführung von Blut einer fremden Tierart in das Gefäßsystem können in ebenso überzeugender und in viel bequemerer Weise zur Anschauung gebracht werden durch Prüfung der globuliciden Aktion von körperfremdem Blutserum im Reagensglase. Werden 10 ccm Serum eines Säugetieres mit 3 Tropfen defibrinierten Blutes einer fremden Tierart 15 Minuten lang einer Temperatur von 38° ausgesetzt, so wird das durch die hinzugefügten Erythrocyten undurchsichtig gewordene Serum wieder vollkommen klar und es entsteht eine rubinrote Flüssigkeit, da aller Blutfarbstoff aus den roten Blutscheiben ausgetreten und in Lösung gegangen ist. Diese Eigenschaft des Blutserums, die roten Blutscheiben fremder Tierarten aufzulösen, kann durch Erhitzen des Serums auf 55° völlig vernichtet werden, wie Buchner[1] fand, der zuerst die globulicide Aktion des Blutserums einer genauen Analyse unterzogen und gefunden hatte, daß auch die weißen Blutzellen durch fremdes Serum vollkommen aufgelöst werden können. Dieses „Inaktivieren“ genannte Erhitzen des Blutserums beweist, daß es chemische und nicht physikalische Faktoren sind, welche die Auflösung der verschiedenen Blutarten bewirken, da man dem Serum seine blutlösende Eigenschaft nehmen kann, ohne seine osmotische Spannung irgendwie zu ändern.

Das Blut der Kaltblüter erlaubt seiner resistenten kernhaltigen Blutkörperchen wegen keine so rasche Analyse im Reagensglase wie das der Säugetiere. Hier ist es nötig, von Zeit zu Zeit entnommene Proben auf die Auflösung der Erythrocyten hin unter dem Mikroskope zu untersuchen. Verwendet man nicht defibriniertes Säugetierblut zur Anstellung der Blutproben, so läßt ebenfalls die Auflösung der Blutscheiben längere Zeit auf sich warten; durch gleichzeitige Verwendung von inaktiviertem Serum läßt sich aber feststellen, daß die langsamer erfolgende Lösung fremder Blut-

[1] Zur Physiologie des Blutserums und der Blutzellen. *Centralblatt für Physiologie.* Bd. VI. S. 97.

körperchen nicht etwa auf bakterieller Zersetzung des benutzten Serums beruht. Die globulicide Aktion des Serums wird vielmehr durch Bakterienwachstum in kurzer Zeit selber vernichtet.

Auf welche chemische Körper im Serum man die Auflösung fremder Erythrocyten zurückführen muß, ist vorläufig noch nicht aufgeklärt; nur weist die Tatsache, daß Verdauungsfermente ebenfalls Lösung des Blutfarbstoffes bewirken, und daß das nukleinreiche Sperma die einzige Körperflüssigkeit ist, der neben dem Blutserum nach längerem Stehen eine globulicide Aktion zukommt[1], auf die Vermutung hin, daß es nukleoproteidartige Zerfallsprodukte aus den Kernen der Leukocyten sind, die bei dem Prozesse der Blutauflösung ebenso wie bei dem Gerinnungsprozesse eine maßgebende Rolle spielen.

Die Resultate der Reagensglasversuche über die Auflösung körperfremden Blutes durch Blutserum decken sich durchaus mit den Resultaten, welche mit Bluttransfusion erzielt worden sind; es ist deshalb möglich, bei Vergleichung des Verwandtschaftsgrades verschiedener Tiere sich auf die bequemere Methode der Serumuntersuchung zu beschränken. In der vorliegenden Untersuchung wurden jedoch in vielen Fällen die Ergebnisse der Serumuntersuchung durch Transfusionsversuche bekräftigt.

Nur im Blute der Wirbeltiere konnte die Fähigkeit, rote Blutscheiben aufzulösen, bisher nachgewiesen werden. Weder das Blut der Crustaceen (Cancer pogurus), noch der Oligochaeten (Arenicola piscatorum), noch die Leibesflüssigkeit der Seeigel zeigte irgendwelches Lösungsvermögen für die Erythrocyten der Silbermöve (Larus argentatus) oder der Ratte.

Unter den Wirbeltieren ist bisher das Blut der Acranier und Cyclostomen noch gar nicht untersucht worden, dagegen zeigten die Vertreter aus der Klasse der Fische, der Amphibien, der Reptilien, der Vögel und der Säugetiere sämtlich das Phänomen der Auflösung fremder Blutarten. Die Blutuntersuchungen wurden in der Weise angestellt, daß das Serum der einen Tierart als Basis genommen wurde und Blutscheiben von Vertretern der anderen Klassen, Ordnungen, Familien und Genera hinzugefügt wurden. Die Beobachtung der Schädigung der fremden Erythrocyten erfolgte bei den Kaltblütern unter dem Mikroskope. Nur das Aalserum unter den untersuchten Fischseris zeigte entsprechend seiner außerordentlichen Giftigkeit eine so starke blutkörperlösende Wirkung, daß man die Auflösung fremder Erythrocyten makroskopisch wie bei Verwendung von Säugetierserum verfolgen konnte. Dieses Parallelgehen der Giftigkeit mit der blutköperchenlösenden Kraft der Sera läßt sich nicht bloß am Aalblut, sondern auch an anderen Blutarten, besonders dem Hühnerserum und Katzenserum, beobachten und läßt vermuten, daß beide Funktionen von der gleichen Klasse chemischer

[1] Pankreassekret und Galle lösen ebenfalls Erythrocyten, doch auch die der eigenen Spezies, wegen ihres Gehaltes an Verdauungsferment bezw. an gallensauren Salzen.

Körper ausgeübt werden. Das Aalserum löst nicht nur das Blut von Säugetieren, Vögeln, Reptilien und Amphibien, sondern auch das anderer Fische. Das Blut von Acanthias vulgaris wird von Aalserum in kurzer Zeit gelöst, von Teleostierblut das von Labrus maculatus. Der Untersuchung bedürftig ist noch die Frage, ob auch das Blut anderer Muraeniden, wie das von Muraena helena oder Conger vulgaris von Aalserum gelöst werden würde.

Wenn auch nicht in gleich hohem Maße wie das Aalserum, wirken auch die Sera anderer Fische blutkörperchenlösend. So löst das Serum von Acanthias vulgaris die Erythrocyten von Larus argentatus, von Mus decumanus, aber auch das der Teleostier, wie Labrus maculatus und Anguilla vulgaris, sogar gegen das Blut anderer Elasmobranchier, wie von Raja batis, ist Haifischserum nicht ganz indifferent.

Bei den Amphibien sind Anuren und Urodelen an der Verschiedenheit ihres Blutes leicht zu unterscheiden, die Blutkörperchen der Amphibien, besonders des Frosches, werden von Fisch- (Anguilla), Vogel- (Larus argentatus) und Säugerblutserum (Felis catus) leicht gelöst. Durch längeres Hungern nimmt die ohnehin nicht sehr beträchtliche globulicide Aktion des Amphibienblutes noch weiter ab, so daß das Blutserum frisch gefangener Tiere das Blutserum von Exemplaren, die lange in Gefangenschaft gehalten wurden, an blutkörperchenlösender Kraft bedeutend übertrifft.

Mit Reptilienblut wurden nur wenige Versuche angestellt, aber diese bewiesen, daß das Blut von Kreuzotter und Ringelnatter eine nicht unbeträchtliche Kraft besitzt, welche die des Amphibienblutes weit übertrifft. Noch stärker ist die globulicide Kraft des Vogelblutes, das außerdem durch seine besondere Giftigkeit für die anderen Wirbeltierklassen ausgezeichnet ist. In letzterer Beziehung wird das Vogelblut allerdings von dem Reptilienblute beinahe erreicht, denn 0,5 ccm Blut der Kreuzotter genügen bei subkutaner Injektion in den Rückenlymphsack, um einen Frosch zu töten, während die Injektion von 2 ccm desselben Blutes den Tod eines mittelschweren Kaninchens bei intravenöser Injektion zur Folge hat. Diese den Reptilien und Vögeln gemeinsame große Giftigkeit des Blutserums steht in Übereinstimmung mit der Ähnlichkeit im anatomischen Bau, welche zur Vereinigung der beiden Klassen zur Gruppe der Sauropsiden geführt hat.

Das Blutserum des Haushuhnes löst nicht nur die Erythrocyten von Tieren aus den anderen Klassen der Wirbeltiere, sondern auch die Blutkörperchen anderer Vogelarten, so das Blut von Falco tinnunculus (Accipitres) und von Nyctocorax (Ciconiaeformes). Umgekehrt werden auch die Blutscheiben des Huhnes von dem Blutserum des Nachtreihers gelöst.

Da durch diese Versuche die Verschiedenheit des Blutes von Vögeln bewiesen ist, welche verschiedenen Ordnungen angehören, wäre es von hohem Interesse, die Stammeseinheit oder Stammesverschiedenheit der Ratiten (Cursores) durch vergleichende Blutuntersuchungen festzustellen, zumal es nach den anatomischen Verschiedenheiten dieser Gruppe sehr wahrscheinlich

ist, daß die verschiedenen Gattungen der Laufvögel sich unabhängig von einander aus guten Fliegern entwickelt haben. Die Schwierigkeiten der Beschaffung des kostbaren und seltenen Materials sind allerdings bei den Ratiten so beträchtliche, daß bisher keine vergleichenden Blutuntersuchungen angestellt werden konnten.

Bei weitem die größte Zahl von Blutuntersuchungen wurde in der Klasse der Säugetiere ausgeführt, für welche auch die zahlreichen von Landois[1] und anderen Forschern angestellten Transfusionsversuche benutzt werden konnten. Trotzdem sind auch für diese Klasse der Wirbeltiere die aus Mangel an Material gelassenen Lücken noch empfindlich genug, da für die Monotremen, Marsupialier, Edentaten, Cetaceen, Pinnipedier, Proboscidier und Chiropteren überhaupt noch keine vergleichenden Blutuntersuchungen in bezug auf globulicide Fähigkeit des Serums vorliegen; dagegen konnten Vertreter aus den Ordnungen der Perissodactylen, Artiodactylen, Rodentien, Insektivoren, Karnivoren, Prosimier und Primaten in den Kreis der Untersuchung gezogen werden.

In der Klasse der Säugetiere deckten sich die mit Blutserum angestellten Versuche wiederum völlig mit den von Landois beschriebenen Transfusionsversuchen, weichen aber in ihren Resultaten ab von den Versuchen, welche Ehrlich und Morgenroth[2], Bordet und Gürber[3] beschrieben haben. Der Grund für die Abweichung der Versuchsresultate ist in der Verschiedenheit der benutzten Technik zu suchen, indem die genannten Forscher den „störenden" Einfluß des fremden Blutserums dadurch zu vermeiden suchten, daß sie die Erythrocyten der einen Tierart, durch sorgfältiges Auswaschen mit isotonischen Kochsalzlösungen von jeder Spur anhängenden Serums befreit, dem Serum einer anderen Tierspezies hinzufügten. Bei dieser Versuchsanordnung vermißt man sehr oft eine Auflösung der Erythrocyten durch fremdes Serum, welche sofort erfolgt, wenn in der oben beschriebenen Weise nicht ausgewaschene Erythrocyten, sondern defibriniertes Blut dem Serum in geringer Menge zugeführt wird. So erklären sich die Angaben von Gürber, daß Kaninchenserum und eine Reihe anderer Sera überhaupt keine Erythrocyten zur Auflösung bringe, und die Angabe von Ehrlich und Morgenroth und Bordet, daß die roten Blutscheiben des Kaninchens von Meerschweinchenserum nicht aufgelöst wurden. Auch die Angabe von Gley und Camus[4], das parallel mit der Giftfestigkeit des Igels gegen Aalserum die Erythrocyten des Igels von Aalserum nicht gelöst werden, ist nur auf die von diesen Forschern angewandte Verdünnung des Aalserums zurückzuführen. Unverdünntes Aalserum löst in kurzer Zeit erhebliche Mengen von Igelblut, das

[1] A. a. O.

[2] Über Hämolysine. *Berliner Wochenschrift.* 1899.

[3] *Würzburger Festschrift.* 1899.

[4] De l' action déstructive d'un sérum sanguin sur les globules rouges d'un autre espèce animale. *Compt. rend.* T. CXXVI (5). p. 428.

selbst den weniger stark wirksamen Säugetiersera gegenüber keine spezifische Resistenz erkennen läßt. Da in der vorliegenden Arbeit es gerade darauf ankam, die gegenseitige Beeinflussung zweier Blutarten festzustellen und die Verhältnisse bei der intravenösen Bluttransfusion möglichst nachzuahmen, so konnte der Einfluß des im defibrinierten Blute enthaltenen fremden Serums unmöglich als „störend" durch Auswaschen mit Kochsalzlösung beseitigt werden, wie es in den Versuchen von Gürber sowie von Ehrlich und Morgenroth geschehen ist. Um die geringsten Spuren von einer globuliciden Aktion in einem Serum nachzuweisen, ist es vielmehr nötig, nur ganz geringe Blutmengen zu dem Serum hinzuzufügen, da, wie Buchner fand, die globuliciden Stoffe verschiedener Sera sich gegenseitig neutralisieren und aufheben.

Die Ergebnisse einer Bluttransfusion werden im Gegensatze zu der Serumprobe um so sicherere, je größer die Menge des eingespritzten Blutes gewählt werden kann. Um auch bei der Transfusion des Blutes die denkbar schärfsten Resultate zu erzielen, wurde ein Blutaustausch zwischen nahe verwandten Tieren, (Felis domestica und Felis ozelot) in der Weise vorgenommen, daß das Blut aus der Karotis des einen Tieres direkt übergegeleitet wurde in das periphere Ende der Karotis des anderen, während durch die gleiche direkte Verbindung der anderen Karotidenenden der Blutspender die gleiche Blutmenge zurückerhielt, wenn gleichschwere Tiere bei dem Versuche verwendet wurden. Bei der enormen Strömungsgeschwindigkeit in der Karotis ist man bei dieser Versuchsanordnung sicher, daß nach wenigen Minuten eine völlige Vermischung beider Blutarten eingetreten ist, d. h. in dem obigen Versuche, daß beide Tiere halb Katzen-, halb Ozelotblut in ihren Adern fortbewegten. Wenn bei dieser denkbar gründlichsten Blutvermischung kein Blutfarbstoff im Harn ausgeschieden wird, ist man wohl sicher, daß die untersuchten Blutarten als physiologisch identisch anzusehen sind. Besonders vorteilhaft bei diesem Verfahren ist die Vermeidung des Defibrinierens des Blutes, bei welchem stets ein Teil des Blutfarbstoffes in das Serum übertritt. Gelöster Blutfarbstoff wird aber durch den Harn ausgeschieden, selbst wenn er den Blutkörperchen des eigenen Tieres entstammt. Eine Gerinnung des Blutes in den Kanülen und Gummiverbindungsstücken ist wegen der großen Strömungsgeschwindigkeit des Karotidenblutes nicht zu befürchten, wenigstens ist in mehreren Versuchen nie eine solche beobachtet worden, wohl aber tritt Gerinnung ein, wenn man die Enden der Venen zweier Tiere miteinander verbindet.

Verbindet man in der oben beschriebenen Weise die Gefäßsysteme zweier Tiere, welche zoologisch weit entfernt stehenden Arten angehören, wie Katze und Kaninchen, so tritt die blutkörperlösende Kraft des Blutplasmas gar nicht in die Erscheinung, da die Tiere in wenigen Minuten wegen der Giftigkeit der fremden Blutart für das Zentralnervensystem

unter Krämpfen und Atemlähmung zugrunde gehen[1]. Dagegen ist ein solcher Blutaustausch zwischen zwei Kaninchen ohne jede Folge für das Leben oder die Gesundheit der Tiere.

Die vergleichenden Blutuntersuchungen in der Klasse der Säugetiere führten zu dem Resultate, daß innerhalb derselben Familie das Blut keine merkbaren Unterschiede aufweist, daß dagegen die einzelnen Unterordnungen eine ergiebige Blutvermischung nicht mehr gestatten, die zwischen Gliedern verschiedener Ordnungen natürlich noch viel weniger möglich ist. In der Ordnung der Rodentien zeigen die Muriden, Mus musculus und Mus decumanus keine Blutdifferenzen. Weder löst Mäuseserum Rattenblutkörperchen, noch Rattenblutserum Mäuseblutkörperchen auf. Unter den Duplicidentaten gestatten Hase und Kaninchen, wie LANDOIS fand, eine ergiebige Blutvermischung. Dagegen löst Kaninchenserum die Blutkörperchen des Meerschweinchens und Meerschweinchenserum die Blutkörperchen des Kaninchens entsprechend der Tatsache, daß Lepus cunicalus zur Familie der Duplicidentaten, Cavia cobaya dagegen zur Familie der Subungulaten gehört. Also getrennte Familien, gesondertes Blut. Das Kaninchenserum, welches GÜRBER[2] zu den inaktiven Sera rechnete, die gar keine roten Blutscheiben sollten lösen können, gehört nach den angestellten Versuchen zu den am kräftigst wirkenden Säugetierseris. In kurzer Zeit lösen 10 ccm Kaninchenserum mehrere Kubikzentimeter vom Blute des Meerschweinchens, des Pferdes, des Schweines, des Kalbes, des Igels, des Affen und des Menschen. Von den untersuchten Tierarten ist also nur das Blut des Hasen mit dem des Kaninchens als identisch zu betrachten.

Unter den Perissodaktylen konnte nur das Blut von Equiden untersucht werden. Auch in dieser Ordnung zeigte sich in Übereinstimmung mit den Transfusionsversuchen von LANDOIS, daß weder Pferdeserum im Reagensglase Eselblutkörperchen, noch Eselserum Pferdeblutkörperchen löst[3]. Dagegen löst das Pferdeserum die Blutkörperchen des Kaninchens, des Meerschweinchens, des Kalbes, des Lammes und des Menschen. Von besonderem Interesse wäre ein Vergleich mit dem Blute der anderen Familien der Perissodaktylen, der Tapiriden und Rhinoceriden gewesen, doch ergibt sich aus den beschriebenen Versuchen wiederum die Identität des Blutes von Angehörigen derselben Familie.

Unter den Artiodaktylen löst das Schweineserum Rinderblutkörperchen und Rinderserum Schweineblutkörperchen auf, beide Sera lösen die Erythrocyten von Hund, Katze, Pferd, Kaninchen und Mensch.

---

[1] Siehe auch FRIEDENTHAL und LEWANDOWSKY. Ueber das Verhalten des tierischen Organismus gegen fremdes Blutserum. *Dies Archiv*. 1899. Physiolog. Abtlg. S. 531.

[2] A. o. O.

[3] Für die Ausführung dieser Versuche bin ich meinem Bruder, Dr. med. PAUL FRIEDENTHAL, zu Dank verpflichtet.

Von den Insektivoren löst das Igelserum die Blutscheiben von Katze und Kaninchen, während die Erythrocyten des Igels ihrerseits von Aalserum, Kaninchenserum und Menschenserum gelöst werden.

Von den Karnivoren war bekannt durch Transfusionsversuche, daß Hund, Fuchs und Wolf ergiebigsten Blutaustausch gestatten, während die Blutkörperchen des Hundes durch Katzenserum, die der Katze durch Hundeserum aufgelöst werden. Also auch hier bildet die Familie zugleich die Grenze der identischen Blutarten. Das Serum der Katze löst die Blutkörperchen aller anderen untersuchten Säugetierarten, nur nicht das Blut von Felis jaguarundi und von Felis ozelot. Ebenso wenig löst das Serum von Felis jaguarundi oder von Felis ozelot die Blutkörperchen der Hauskatze. Da Felis ozelot bereits einen Übergang bildet zu den riesigen Katzenarten, deren Blut nicht zur Verfügung stand, wurde durch Kreuzung der Karotiden in der oben beschriebenen Weise zwischen einem jungen weiblichen Ozelot[1] und einer gleichschweren Angorakatze eine völlige Blutvermischung beider Tierarten erzielt. Der junge Ozelot starb kurze Zeit nach der Ausführung der Operation, wahrscheinlich an den Folgen der ziemlich langen Narkose, gegen welche junge Katzen sich, wie bekannt, sehr wenig resistent erweisen. Der vor dem Tode des Tieres spontan entleerte Harn war völlig frei von Eiweiß und Blutfarbstoff, so daß keine Auflösung des Katzenblutes stattgefunden hatte. Den besten Beweis für letztere Tatsache lieferte die Angorakatze, für welche der Blutaustausch ohne jede schädliche Folge geblieben war. Der Urin war stets frei von Eiweiß, Blutfarbstoff oder roten Blutkörperchen. Die Halswunde war in wenigen Tagen geheilt, die Munterkeit des Tieres dauernd unvermindert. Damit war der Beweis geliefert, daß der Satz „gleiche Familie, gleiches Blut" wie für die Kaniden, soweit untersucht, auch für die Feliden Gültigkeit besitze.

Innerhalb der Ordnung der Primaten waren vergleichende Blutuntersuchungen bisher noch nicht angestellt worden. Die zahlreichen Transfusionsversuche mit Tierblut beim Menschen hatten das Resultat ergeben, daß das Blut keiner der untersuchten Tierarten (Lamm, Hammel, Schwein, Pferd, Rind) das Menschenblut vertreten könne. Der angebliche Erfolg der Lammbluttransfusionen[2] bei verschiedenen Krankheiten des Menschen wurde durch die Arbeiten von Landois genügend beleuchtet, welcher feststellte, daß die Lammblutkörperchen, die man unter dem Mikroskope ja leicht von Menschenblutkörperchen unterscheiden kann, in kurzer Zeit aus dem Blute des Menschen verschwänden, ja, daß nach Injektion größerer Mengen Hämoglobinurie und Hämaturie und schwere Störungen des Befindens eintreten können.

[1] Das Alter des Tieres betrug nur etwa 4 Monate.

[2] Die Wahl des Lammblutes zur Transfusion begründet der englische Theologe, welcher an sich die erste Lammbluttransfusion vollziehen ließ, mit dem Satz: Habet sanguis agni symbolicam quondam facultatem similitudine sanguinis Christi.

Die mit Menschenblutserum angestellten, besonders zahlreichen Blutversuche ergaben denn auch stets dasselbe Resultat, soweit es sich um die Auflösung von Blutscheiben von Tieren handelte, die nicht zur Ordnung der Primaten gehörten. Menschliches Blutserum löste die Erythrocyten des Aales, des Frosches, der Ringelnatter, der Kreuzotter, der Taube, des Haushuhnes, des Nachtreihers, des Pferdes, des Schweines, des Rindes, des Kaninchens, des Meerschweinchens, des Hundes, der Katze, des Igels. Aus der Ordnung der Prosimier wurde das Blut von Lemur varius gelöst[1]. Das Blut der dem Menschen fernerstehenden Affen wird von Menschenblutserum ebenfalls gelöst. So lösen sich die Erythrocyten von Pithesciurus sciureus und von Ateles ater unter den Platyrrhinen-Affen in Menschenserum, von Katarrhinen oder Ostaffen die Blutscheiben der Cynomorphen, Cynocephalus babuin, Macacus sinicus und Macacus cynomolgus und von Rhesus nemestrinus. Die Blutscheiben des Menschen werden ihrerseits meist von dem Blutserum des Makaken gelöst, doch zeigte es sich, daß in einigen Fällen das Serum von Macacus nicht die Blutscheiben aller Personen zu lösen imstande war, sondern daß eine gewisse Auswahl getroffen wurde, indem die Erythrocyten mancher Menschen sich als besonders leicht auflöslich erwiesen.

Erst unter den anthropomorphen Affen finden wir so nahe Verwandte des Menschen, daß die Blutarten als identisch angesehen werden können.

Daß die Blutarten der Menschen untereinander gleichwertig sind, wird schon durch die unbeschränkte Fruchtbarkeit der Mischlinge verschiedener Rassen überzeugend dargetan, noch mehr aber durch die vielen, mit Glück ausgeführten Bluttransfusionen zwischen so entferntstehenden Rassen wie dem Neger und dem Weißen. Aber auch die Blutscheiben des Orang-Utang und des Gibbon verhalten sich nicht anders, als die menschlichen Erythrocyten im menschlichen Blutserum. Der Orang-Utang sowohl wie der untersuchte Gibbon waren beides junge Exemplare ihrer Gattungen aus dem Berliner zoologischen Garten. Nach Entnahme eines Bluttropfens aus der Fingerspitze der Tiere wurde das vorher klare menschliche Blutserum (5 ccm) zentrifugiert, wobei sich nach 12 Stunden die Erythrocyten wohlerhalten am Boden des Reagensglases absetzten, ohne daß das darüber stehende klare Serum von ausgetretenem Blutfarbstoff gefärbt gewesen wäre. Da eine größere Zahl von Versuchen aus begreiflichen Gründen nicht angestellt werden konnte, mußte durch einen Transfusionsversuch die völlige Identität des Menschenblutes und des Blutes der anthropoiden Affen festgestellt werden.

Die Transfusionsversuche mit Menschenblut bei Macacus sinicus und Macacus cynomolgus hatten ergeben, daß nach Transfusion von 10 bis 20 ccm

[1] Für die Ermöglichung der Vergleichung des Menschenblutes mit dem Blute der verschiedensten Affen bin ich dem Direktor des Berliner zoologischen Gartens, Dr. Heck, zu großem Danke verpflichtet.

frisch aus der Ader entleerten defibrinierten Menschenblutes in die große Armvene der Affen nur ein geringer Bruchteil des eingeführten Hämoglobins im Harn erscheint[1]. Die Tiere überstehen den Eingriff anscheinend mit großer Leichtigkeit und lassen nach Verschwinden der Hämoglobinurie keine Differenz gegenüber gesunden Tieren erkennen. Nur in einem Falle, bei welchem Menschenblut zur Verwendung gelangte, das 48 Stunden lang nach der Entnahme auf Eis aufbewahrt worden war, fanden sich bei Transfusion von 20 ccm defibrinierten Blutes in einen nur etwa 2000 g schweren Macacus sinicus vereinzelte rote Blutkörperchen im Harne, die auf eine Läsion der Nieren hinwiesen. Auch dieses Tier erholte sich aber völlig von dem Eingriffe und ging erst viele Wochen später an Diarrhöe zugrunde.

Noch überraschender war aber das Ergebnis der Transfusion von Menschenblut in einen Schimpansen. Dieser, ein etwa 10jähriges, besonders kräftiges und munteres männliches Exemplar, zeigte nach der Transfusion[2] von nicht ganz 25 ccm defibrinierten menschlichen Blutes, das kurz vor der Operation der Ader eines gesunden jungen Mannes entnommen worden war, überhaupt keine Erscheinungen, welche darauf schließen ließen, daß ein Teil des eingeführten Blutes in seinen Adern aufgelöst worden wäre.

Der erste, eine Stunde nach der Transfusion spontan entleerte Urin war bereits wasserhell, schwach sauer und völlig frei von Eiweiß und Blutfarbstoff. Die nächsten zwei Tage lang wurde jeder Urin auf Eiweiß und Blutfarbstoff geprüft, aber immer mit negativem Erfolge, so daß weder die menschlichen Erythrocyten von dem Blutplasma des Schimpansen aufgelöst, noch der kleinste Teil der mit dem Blute eingeführten Eiweißstoffe von den Nieren als körperfremde Substanzen eliminiert sein konnten. Nach wenigen Stunden hatte sich der Schimpanse von den Folgen der langen Narkose ziemlich erholt und zeichnete sich noch viele Wochen nach der Operation durch seine Lebhaftigkeit und Gesundheit vorteilhaft vor anderen gefangenen Exemplaren seiner Gattung aus.

Wenn auch die Zahl der Versuche, welche an anthropomorphen Affen angestellt werden konnten, zu wünschen übrig läßt, geht doch wohl aus ihnen mit Sicherheit hervor, daß keine der untersuchten Blutarten der Tiere in physiologischer Beziehung dem Menschenblute so nahesteht, wie das Blut der anthropomorphen Affen. Wollte man allein auf Grund der Blutuntersuchungen eine Einordnung des Menschen in das zoologische System vornehmen, so müßten nach den Ergebnissen der Blutuntersuchungen bei den anderen Ordnungen der Säugetiere die Menschen und anthropomorphen Affen in einer Familie vereinigt werden, eine Tatsache, mit der die Ergebnisse der entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen von SELENKA in vollem Einklange ständen. Nach letzteren ist es auch ohne Berück-

[1] Der größte Teil des ausgeschiedenen Hämoglobins ist wohl schon beim Defibrinieren in das Serum übergetreten.

[2] Das Blut wurde durch eine eingebundene Kanüle in eine tiefe Armvene injiziert.

sichtigung der Blutsverwandtschaft nicht mehr angängig, wie es noch in neueren Lehrbüchern der Zoologie geschieht, den Menschen als besondere Unterordnung der Primaten, den Unterordnungen der plathyrrhinen und katarrhinen Affen gleichzustellen und die anthropoiden Affen dabei den katarrhinen Affen einzureihen, vielmehr müssen die anthropoiden Affen mit dem Menschen zusammen, sei es nun in einer gemeinsamen Unterordnung oder Familie, allen übrigen katarrhinen Affen gegenübergestellt werden.

Die Tatsache, welche die vorliegenden Untersuchungen gezeigt haben, daß die chemische Ähnlichkeit des Blutes parallel läuft mit der Ähnlichkeit in der morphologischen Gestaltung, kann nicht wundernehmen, wenn man bedenkt, daß die chemische Zusammensetzung der Eizelle und des Spermatozoon maßgebend ist für die spätere Gestaltung und Entwicklung. Was vererbt wird, sind ja nicht „innere Impulse“, „Ideen“ oder „Entwicklungsmöglichkeiten“, sondern chemische Moleküle von ganz bestimmter Zusammensetzung, deren chemischer Bau in gleicher Weise für den Stoffwechselvorgang, welchen wir Leben nennen, maßgebend ist, wie die Zusammensetzung eines Reaktionsgemisches für den Ablauf der Reaktion. Während die Ähnlichkeit in der chemischen Zusammensetzung des Blutes nur einen Faktor in der chemischen Ähnlichkeit nahe verwandter Organismen darstellt, müssen wir in der Ähnlichkeit der chemischen Zusammensetzung der Fortpflanzungszellen eine kompendiöse Zusammenfassung aller morphologischen und chemischen Ähnlichkeit erblicken. So haben denn auch die Arbeiten von Kossel und seinen Schülern charakteristische Unterschiede in dem inneren Bau der Protaminmoleküle nachgewiesen, welche dem Sperma verschiedener Fischarten entstammen. Einen experimentellen Einfluß auf die Vererbung, d. h. auf die Gestaltung der Nachkommen eines Organismus auszuüben, dürfen wir nur erst dann erwarten, wenn es uns gelingt, den Chemismus der Fortpflanzungszellen umzuändern und zu beeinflussen, was bei den höheren Tieren um so schwerer fallen dürfte, da die Fortpflanzungszellen schon in frühen Lebensstadien gesondert und dem Einflusse der individuellen Erlebnisse fast gänzlich entzogen werden.

Es ist wohl kein Zufall, daß von den meisten der Tiere, welche identische Blutarten aufwiesen, bekannt ist, daß sie fruchtbare Kreuzung der Arten gestatten. Pferd und Esel, Hase? und Kaninchen?, Hund und Wolf bringen lebende Blendlinge zur Welt. Wenn eine solche Kreuzung der Arten zwischen Ratte und Maus, Hauskatze und Ozelot wegen der verschiedenen Größe der Tiere bisher unmöglich war, wäre es doch eine lohnende Aufgabe, mit Hilfe der künstlichen Befruchtung festzustellen, ob nicht die Möglichkeit der Erzeugung lebender Mischlinge mit dem Ergebnis der Blutreaktionen in der Weise zusammenfällt, daß nur solche Tiere sich fruchtbar kreuzen können, deren Blutarten sich nicht gegenseitig auflösen.

Ein im Berliner zoologischen Garten lebender Mischling von Puma und Panther spricht bereits dafür, daß innerhalb derselben Familie das gleiche

Blut auch die fruchtbare Kreuzung erlaube. Zugleich wäre damit ein helleres Licht geworfen auf die Möglichkeit der, nach dem Ergebnisse der Blutuntersuchung wahrscheinlichen, fruchtbaren Kreuzung innerhalb der Unterordnung oder Familie der Anthropomorphen.

Für die Anstellung von Bluttransfusionen beim Menschen würde aus den vorliegenden Versuchen gefolgert werden müssen, daß das Blut der Affen, als der dem Menschen nahestehendsten Tiere, am ehesten geeignet sein dürfte, fehlendes oder krankhaft verändertes Menschenblut zu ersetzen. Da Makaken die Zuführung von etwa ein Achtel ihrer Blutmenge an Menschenblut ohne weitere Schädigung als eine recht unbeträchtliche und ganz kurz dauernde Hämoglubinurie vertragen, ist es wahrscheinlich, daß auch der Mensch einen teilweisen Ersatz seines Blutes durch Affenblut zuläßt. Das Blut der anthropomorphen Affen, welches vor allem geeignet wäre, als Ersatz für Menschenblut zu dienen, kommt ja wegen der Unmöglichkeit der Beschaffung praktisch nicht in Frage.

Zum Schlusse möchte ich mir gestatten, Herrn Professor J. Munk für die freundliche Unterstützung bei Anstellung der Transfusionsversuche meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Über die Permeabilität der Darmwandung für Substanzen von hohem Molekulargewicht.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 1. August 1900.)

I. Der Durchtritt von Neutralfett durch die Darmwandung.

Die Frage nach der chemischen Eigenart und dem Molekulargewicht derjenigen Substanzen, welche bei der Resorption aus der Darmhöhle unverändert die Darmwandungen passieren können, ist fast in jeder Beziehung eine strittige; ist es doch nicht einmal für eine so leichtlösliche Substanz von verhältnismäßig niedrigem Molekulargewicht wie der Rohrzucker nach Neumeister[1] mit Sicherheit bekannt, ob er in ungespaltenem Zustand resorbiert werden kann.

Für den Durchtritt von Neutralfetten (also von Substanzen mit dem stattlichen Molekulargewicht bis zu 888) glaubt nun L. Hofbauer[2] den Beweis erbracht zu haben, indem er zeigt, daß mit Alkanna rotgefärbte Fette zusammen mit dem Farbstoff in das Zottenstroma aufgenommen werden, während bei völliger künstlicher Verseifung der Fette der Farbstoff in einer blauen wasserunlöslichen Modifikation ausgefällt wird. Diese Versuche beweisen nur, daß bei der Verdauung im Darm die Neutralfette nicht quantitativ in (neutrale) Seifen umgewandelt werden, aber nicht, daß Neutralfette ungespalten die Darmwandungen passiert haben. Setzt man nämlich Alkanna zu einer neutralen Seife, so färbt sich die Flüssigkeit schwach blau, es tritt aber auf Zusatz von freien Fettsäuren der Umschlag in rot wieder ein, auch bei Abwesenheit jeder Spur von Neutralfett. Im Darm findet sich bei der Fettverdauung immer ein Überschuß von freien Fettsäuren, wie man daraus erkennen kann, daß stets der Darminhalt gegen Alkanna sauer reagiert. Ebenso tritt bei der künstlichen Verdauung von Fett und Pankreassaft im Reagensglase bei der Fettspaltung stets die rote Alkannafarbe wieder auf, welche durch den alkalischen Pankreassaft in blau umgewandelt war. Wir werden also einen Übertritt von mit Alkanna rotgefärbtem Fett im Tierdarm auch dann erwarten dürfen, wenn alles Neutralfett zwar quantitativ gespalten, aber nur ein Bruchteil davon

---

[1] Neumeister, *Physiologische Chemie.* 2. Aufl. 1897. S. 331.

[2] L. Hofbauer, Kann Fett unverseift resorbiert werden? *Pflügers Archiv.* LXXXI, 4/5. S. 263.

in Seife umgewandelt worden ist. Der Übertritt der anderen fettfärbenden Farbstoffe, wie Lackrot und Sudan, gibt erst recht keinen Beweis für den Durchtritt von ungespaltenem Neutralfett ab, weil diese beiden Farbstoffe auch freie Fettsäuren färben. Erst wenn man den Durchtritt eines Farbstoffes beobachtete, der nur Neutralfette aber nicht freie Fettsäuren färbt und der im Protoplasma unlöslich ist, wäre der Beweis für den Durchtritt von ungespaltenem Neutralfett erbracht.

Daß die Fettsäuren zum allergrößten Teil wasserunlöslich sind, kommt bei der Resorption nicht in Betracht, da sie protoplasmalöslich sind und daher auf osmotischem Wege aufgenommen werden können.

Der Durchtritt von Neutralfett durch die Darmwandung wird allerdings durch andere Versuche sehr wahrscheinlich gemacht. Schon die Fettresorption im Dickdarm, in dem nach J. Hemmeter[1] Steapsin nicht mehr nachgewiesen werden kann, und die noch reichliche Resorption von Milchfett bei völligem Ausschluß des Pankreas legen die Frage nahe, welche spaltenden Kräfte denn in diesen Versuchen tätig gewesen sein können. Man bleibt für diese Fälle auf die Vermutung angewiesen, daß jeder Darmepithelzelle noch ein Rest der steapsinbildenden Funktion geblieben ist, welche in den Pankreaszellen zu so hoher Ausbildung gelangt ist. Gegen diese Vermutung spricht der Umstand, daß im Darmsaft Steapsin nicht nachgewiesen werden kann und daß in ausgewaschene Darmstücke gebrachte Fettemulsionen keine Fettspaltung erkennen lassen. Steapsin wird also weder in den Dickdarm noch in den vom Pankreas isolierten Dünndarm abgeschieden. C. A. Ewald[2] konnte zeigen, daß selbst ausgeschnittene Darmstücke Fettsäuren und Seifen zu Neutralfetten umwandeln, und ebenso fand Hamburger[3] nach Zerreiben der Darmschleimhaut mit Sand die Synthese überwiegend an Stellen, deren Permeabilität für Neutralfette er nachgewiesen hatte. Will man also die Vorstellung aufrecht erhalten, daß ungespaltenes Neutralfett die Darmwandung nicht passieren kann, so müßte man annehmen, daß im vorderen Teil der Darmepithelien die spaltenden Kräfte, im hinteren Teil die synthetisierenden Kräfte überwiegen und daß beim Zerreiben der Schleimhaut mit Sand die Synthese im ganzen sich als stärker erweist. Völlig unklar bleibt bei dieser Vorstellung, wie denn das Neutralfett in molekulare Nähe zu diesen hypothetischen, im Zellinneren eingeschlossen bleibenden, fettspaltenden Kräften gelangen soll, da ja die unverletzte innere Darmoberfläche keine Fettspaltung erkennen läßt. Alle bisher bekannt gewordenen Versuche lassen sich jedoch ganz ungezwungen durch die von mir vertretene An-

---

[1] *Pflügers Arch.* LXXX. 4/5. S. 151.

[2] C. A. Ewald, Über Fettbildung durch die überlebende Darmschleimhaut. *Arch. f. (An. u.) Physiol.* 1883. Supplementband. S. 302.

[3] H. J. Hamburger, Versuche über die Resorption von Fett und Seife im Dickdarm. *Arch. f. (An. u.) Physiol.* 1900. 5/6. S. 433.

schauung[1] erklären, daß Fettsäuren als protoplasmalösliche Substanzen durch Osmose aufgenommen werden können, und daß der nun fettsäurehaltige Protoplast ein vermehrtes Lösungsvermögen für Neutralfette, das sonst sehr gering ist, besitzt.

Die Annahme, daß auch eine amöboide Aufnahme von Fetttröpfchen im Säugerdarm stattfindet, wird dadurch wenig wahrscheinlich, daß ungelöste Partikel im Darm nicht aufgenommen werden, während amöboid bewegliche Zellen, wie Leukocyten, sich leicht mit Tusche und Zinnoberkörnchen füttern lassen, also keine Auswahl in der Aufnahme der ungelösten Substanzen zeigen.

Nachschrift.

Während der Drucklegung vorstehender Mitteilung bekam ich von einer Arbeit PFLÜGERS[2] Kenntnis, in welcher ebenfalls die Beweiskraft der HOFBAUERschen Versuche bestritten wird, und zwar auf Grund des Lösungsvermögens von Glyzerin, Seife und Galle für die in Betracht kommenden Farbstoffe.

Glyzerin zeigt nur in ganz konzentrierter Lösung ein geringes Lösungsvermögen für das allein beweiskräftige Alkanna[3]. Die im Darm vorkommenden Glyzerinmengen können bei der Lösung des Alkannas nicht in Betracht kommen, da eine 0,5%ige, ja selbst eine 5%ige Glyzerinlösung auch bei Körpertemperatur durch Alkanna nicht gefärbt wird.

Bei Anwendung neutraler Seifen erhielt ich mit Alkanna schwache Blaufärbung, ebenso den Umschlag nach blau, als ich äkquimolekulare Mengen von Ölsäure und Kalilauge zusammenbrachte. Vermutlich enthielt die von PFLÜGER benutzte Glyzerinnatronseife freie Fettsäuren. Seifen besitzen also kein Lösungsvermögen für Alkanna bei Abwesenheit freier Fettsäuren. Mit Galle färbt sich Alkanna ebenfalls blau, wenn erstere nämlich, wie es im Darm geschieht, mit alkalischem Pankreassaft gemischt wird. Zur Demonstration der Blaufärbung genügt der Zusatz einer geringen Menge von Sodalösung. Rotfärbung der Galle mit Alkanna beweist das Vorhandensein freier Gallensäure, respektive Fettsäure. Warum PFLÜGER der Galle Salzsäure zusetzte aber niemals Alkali, ist bei der an sich sauren Reaktion der Galle gegen den Indikator Alkanna nicht recht verständlich.

Der allein im Darm in Betracht kommende Faktor für die Rotfärbung des Alkannafettes, nämlich die saure Reaktion, bedingt durch das Vor-

---

[1] H. FRIEDENTHAL, Über die bei Resorption der Nahrung in Betracht kommenden Kräfte. *Arch. f. (An. u.) Physiol.* 1900. 3/4. S. 232.

[2] E. PFLÜGER, Über die Resorption künstlich gefärbter Fette. *Pflügers Arch.* LXXXI. Sonderabzug.

[3] Da Lackrot und Sudan keine Indikatorfarbstoffe sind wie Alkanna, kann ihr Durchtritt durch die Darmwandung über Fettspaltung überhaupt keinen Aufschluß geben.

handensein freier Fettsäuren, ist von PFLÜGER gar nicht erwähnt worden. Durch Versuche von R. H. SCHMIDT[1] ist für Pflanzenzellen die Aufnahme von gefärbtem Fett ohne Anwesenheit von Galle, Seife oder Glyzerin schon nachgewiesen worden. Maßgebend sind auch hierbei die Fettsäuren. Die Gegenwart der Galle ist für das Gelingen des HOFBAUERschen Versuches ganz unwesentlich. Wie oben nachgewiesen, widerlegt zwar dieser Versuch die PFLÜGERsche Ansicht von der quantitativen Seifenbildung aus Neutralfetten, gibt aber keinen Aufschluß darüber, in welchem Umfange das Neutralfett im Darm gespalten wird.

[1] *Flora.* 1891. S. 300.

Berlin, den 9. August 1900.

Über reflektorischen Herztod bei Menschen und Tieren.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

(Hierzu Tafel II und III.)

Die nicht gerade zahlreichen, aber sicher beglaubigten Fälle von plötzlichem Herztod bei anscheinend gesunden Menschen infolge psychischer Einflüsse (Angst, Schreck) und die jedem Physiologen geläufige Beobachtung von primärem Herztod bei Tieren als Folge der mannigfachsten Eingriffe boten der Erklärung keine Schwierigkeiten, solange die Lehre von dem neurogenen Ursprung der Herzbewegung die Alleinherrschaft in der Physiologie behauptete. Heute, wo aus den entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen von HIS[1] die Unabhängigkeit des embryonalen Herzschlages vom Zentralnervensystem während der ersten Zeiten der Entwicklung mit Sicherheit geschlossen werden kann, wo von ENGELMANN[2] die automatischen Pulsationen bei erwachsenen Tieren nachgewiesen wurden in Herzteilen, in denen das Fehlen von Ganglienzellen durch genaue mikroskopische Analyse konstatiert werden konnte, erfordern die Fälle von plötzlichem dauernden Stillstand des Herzens eine genauere Analyse, zumal der früheren Erklärung des Herzstillstandes durch Vaguswirkung die Tatsache entgegensteht, daß selbst die stärkste künstliche Reizung der Vagi (auch wenn sie an beiden Vagi gleichzeitig ausgeführt wird), nicht imtande ist, das Säugetierherz in dauerndem Stillstand zu erhalten. Sollte also die natürliche reflektorische Reizung der Vagi eine so viel stärkere Wirkung auf das Herz ausüben können? Von Professor L. MUNCK auf die Erfolglosigkeit anhaltender Vagusreizung für die Erzeugung dauernden Herzstillstandes aufmerksam gemacht, hielt ich es für um so zweckmäßiger, die Erscheinungen bei reflektorischem Herztod einer eingehenderen Untersuchung zu unterziehen, als in jüngster Zeit von CYON[3] Versuche über experimentell erzeugten Herzstillstand veröffentlicht wurden, welche die Unhaltbarkeit der Theorie von dem myogenen Ursprung der Herztätigkeit dartun sollen.

---

[1] W. HIS JR. Die Entwickelung des Herznervensystems bei Wirbeltieren. *Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. naturw. Klasse.* Leipzig 1891. Bd. XVIII. Nr. 1.

[2] TH. W. ENGELMANN. Über den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. *Pflügers Archiv.* Bd. LXV. S. 109.

[3] E. DE CYON, *Compt. rend. d. Séanc. de la Soc. d. Biol.* 1900. T. XXVIII (4).

E. von Cyon war durch seine Versuche über die Wirkung der Herzgifte[1] auf das Herz selber und auf die im Zentralnervensystem gelegenen Zentren für die Herztätigkeit zu der Überzeugung gelangt, daß der normale Herzschlag seinen Ursprung nehme in Erregungen, welche vom Zentralnervensystem dem Herzmuskel zugeleitet werden, und er bezog daher einen von ihm beobachteten Herzstillstand bei völliger Unterbrechung des Kreislaufes in der Medulla oblongata auf ein Ausbleiben der für gewöhnlich dem Herzen vom verlängerten Mark zugeführten Erregungen. In einem Versuch bemerkte er bei Herstellung eines künstlichen Kreislaufes durch die Medulla oblongata eines Kaninchens, daß unmittelbar nach Speisung der Nervenzentra das einige Zeit stillstehende Herz seine regelmäßige Tätigkeit wieder aufnahm. Cyon beschreibt diesen Versuch in seiner Arbeit „La résurrection de certaines fonctions cérébrales à l'aide d'une circulation artificielle du sang à travers les vaisseaux intracraniens"[2] mit folgenden Worten: „La circulation artificielle a pu rétablir les contractions du cœur complètement arrêtées et cela aprés que la respiration artificielle seule s'était montré impuissante à le faire. Dans ce cas le mécanisme automatique du cœur fut donc mis en mouvement par la seule excitation des centres cérébraux des nerfs du cœur, fait qui est en contradiction absolu avec la théorie de l'origine myogène de l'automatisme du cœur."

Muß es schon zunächst auffallen, daß bei diesem Versuche von Cyon die Wirkungslosigkeit der eingeleiteten künstlichen Respiration zur Wiedererweckung des völlig stillstehenden Herzens betont wird, während doch bei Herzstillstand der Sauerstoffgehalt des Herzblutes auf diesem Wege so gut wie gar keine Änderung erfahren kann, so kann ferner aus dem oben mitgeteilten Versuch unmöglich der Schluß auf die Unhaltbarkeit der Theorie vom myogenen Ursprung der Herzbewegung gezogen werden, selbst wenn man mit Cyon die Annahme machen will, daß die Sauerstoffzufuhr auf die Nervenzentra in der Medulla erregend gewirkt habe, denn die Möglichkeit der Zuleitung zentrifugaler erregbarkeitsändernder Impulse zum Herzen durch die extrakardialen Herznerven wird wohl selbst von solchen Forschern nicht bestritten, welche, wie His und Romberg, alle intrakardialen Nervenfasern und Nervenzellen für sensibel ansehen. In mehrfachen Untersuchungen habe ich mich davon überzeugt, daß trotz der Unterstützung, welche der Blutkreislauf im lebenden Tier durch die Atembewegungen erfährt, durch noch so starke künstliche Respiration keine Blutbewegung in den Koronargefäßen und damit keine Sauerstoffzufuhr zur Herzmuskulatur bewirkt werden kann.

Eine Nachprüfung der Versuche Cyons über die Wirkung der Unterbrechung des Kreislaufes in der Medulla oblongata ergab nun, daß der von

[1] Siehe auch: Cœur (Innervation du) in *Dictionnaire de Physiologie* par Ch. Richet. Paris 1899.

[2] A. a. O.

CYON beobachtete Herzstillstand nicht eine Folge des Ausbleibens von Erregungen ist, welche die regelmäßige Herztätigkeit unterhalten, sondern daß umgekehrt das Herz zum Stillstand gebracht wird durch hemmende Erregungen, welche ihm von der (durch Sauerstoffmangel oder vielleicht richtiger) durch Kohlensäureüberladung maximal erregten Medulla oblongata durch die Bahnen der Vagi und Accelerantes zugleich zugeführt werden.

Daß auch der Stillstand der Atmung und die damit verknüpfte sofortige Minderung des Sauerstoffgehaltes des Herzblutes eine wichtige Rolle bei dem Zustandekommen des reflektorischen Herzstillstandes spielen muß, kann daraus gefolgert werden, daß bei unterhaltener künstlicher Respiration Erstickung der Medulla nur zeitweiligen, nicht aber dauernden Herzstillstand verursacht. Nach völligem Absterben der Medullar- und Großhirnzentren kann der Herzschlag viele Stunden lang in fast unverändertem Rhythmus weiter bestehen, solange für die künstliche Durchlüftung der Lungen gesorgt wird. Sauerstoffmangel allein wird vom Herzen längere Zeit ohne Unterbrechung seiner Tätigkeit ertragen. Das Herz von Kaninchen schlägt bei Anlegung eines doppelseitigen Pneumothorax oft 30 Minuten und länger, zumal wenn durch starke Abkühlung die Gewebe der Tiere eine kaltblüterartige Resistenz gegen äußere Schädlichkeiten angenommen haben, und auch bei Menschen sind von E. v. LEYDEN[1] Fälle beschrieben worden, in denen nach zentralem Atemstillstand der Herzschlag länger als eine halbe Stunde die Absperrung der Sauerstoffzufuhr überdauerte.[2]

Daß der wenige Sekunden nach Absperrung der Blutzufuhr zur Medulla eintretende Herztod[3] ein recht komplizierter Vorgang ist, bei dem ein Zusammenwirken von maximaler Erregung der Vagi, der Accelerantes, von Sauerstoffmangel und von schädigendem Einfluß plötzlicher Drucksteigerung den Endeffekt bedingt, kann durch allmähliche Ausschaltung der einzelnen Faktoren bewiesen werden.

Erzeugt man[4] bei einem Kaninchen plötzliche Blutleere im Gehirn und Rückenmark durch gleichzeitige Abklemmung der Karotiden und der Arteriae subclaviae, so tritt nach etwa fünfzehn Sekunden unter Ansteigen des Blutdruckes und sofortigem Schwächerwerden der Schläge der linken Herzkammer ein Stillstand des Herzens ein, welcher, höchstens unterbrochen durch einige frustrane Kontraktionen der linken Kammer, in dauernden Herztod übergeht, wenn die Abklemmung nicht schnell genug entfernt wird. Je weniger das Herz durch Abkühlung bei Präparation der Gefäße

[1] Kurze kritische Bemerkungen über Herznerven. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Bd. XXIV. S. 485—488. *Archiv f. A. u. Ph.* 1901. Phys. Abt.

[2] Allerdings muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß nur das unbelastete Herz seine Tätigkeit bei Sauerstoffmangel längere Zeit innehalten kann. In den oben beschriebenen Fällen ist stets der Blutdruck auf wenige Millimeter Hg gesunken, das Herz leistete also keine nennenswerte Arbeit mehr.

[3] Die Versuchsprotokolle sind am Schluß der Arbeit veröffentlicht.

[4] Genau nach Vorschrift von KUSSMAUL und TENNER.

geschädigt worden ist, desto früher und sicherer erfolgt der reflektorische Herztod. Dieser ist nun nicht, wie CYON aus seinen Versuchen folgert, auf ein Ausbleiben von Reizungen zu beziehen (wie sollte es sonst möglich sein, Herzen über eine Woche lang nach Herausnahme aus dem Körper im Schlage zu erhalten), sondern neben den anderen Faktoren auf eine Erregung der Herznerven, vor allem der Vagi; denn nach Durchschneidung der Vagi bleibt der Herzstillstand aus. Der Herzstillstand bei Anstellung des KUSSMAUL-TENNERschen Versuches zeigt trotzdem keine Ähnlichkeit mit dem Herzstillstand bei natürlicher oder künstlicher Vagusreizung, weder steht das Herz (Tafel II, Fig. 1 u. 2) in Diastole still, noch geht dem Stillstand eine Verlangsamung des Herzschlages voraus. Die dem Stillstand vorausgehenden Herzschläge sind im Gegenteil meist klein und außerordentlich häufig.

Statt des Herzstillstandes tritt nun bei durchschnittenen Vagi eine so starke Wirkung der Accelerantes in Erscheinung, wie sie durch keine künstliche Reizung zu erzielen ist. Während man bei elektrischer Acceleransreizung Beschleunigungen von 20 bis 30 Prozent beobachtet, kann der Herzschlag bei akuter Anämie der Medulla um 200 Prozent und mehr beschleunigt werden, ja die maximal gereizten Accelerantes täuschen beim Aufschreiben des Herzschlages mit dem GAD-COWLschen Tonographen, wie die mitgeteilten Kurven beweisen (Tafel II, Fig. 4), gleichsam einen Herztetanus vor, da das Instrument den schnellen und kleinen Schlägen nicht mehr zu folgen imstande ist.

Die Anwendung der Suspensionsmethode verbietet sich leider in den meisten Fällen, weil die der Absperrung des Kreislaufes in der Medulla folgenden Körperkrämpfe allzu starke Herzverlagerungen zur Folge haben. Bei abgekühlten Tieren kann man allerdings schöne Kurven mit der Suspensionsmethode erzielen. (Tafel II, Fig. 6 und Tafel III, Fig. 9.)

Schaltet man die Wirkung der Accelerantes vermittelst Durchschneidung aus bei erhaltenen Vagi, so kann zwar ebenfalls nach Aussetzen der Atmung ein dauernder Herzstillstand beobachtet werden, aber das Herz stirbt nicht unter den gleichen Erscheinungen wie bei Erhaltung der Accelerantes. Statt des plötzlichen Kleinerwerdens der Herzschläge tritt in diesem Falle eine allmähliche Abnahme der Frequenz bei Zunahme der Kraft der einzelnen Herzschläge, kurz die typische Vaguswirkung ein, nur daß durch das Sinken der Erregbarkeit des Herzmuskels für den automatischen Reiz infolge Sauerstoffmangels der Herzstillstand ein dauernder wird. Der Herztod folgt erst nach einer Minute der Abklemmung der Medullargefäße, gegenüber 15 Sekunden bei Erhaltung sämtlicher Herznerven, so daß das Herz viel eher gehemmt wird bei gleichzeitiger maximaler Reizung von Accelerantes und Vagi, als bei Vagusreizung allein. Bei unterhaltener künstlicher Atmung gelang es mir nicht (Tafel II, Fig. 8), durch gleichzeitige Reizung beider Vagi mit tetanisierenden Strömen des

Induktoriums, selbst bei vollständig übereinander geschobenen Rollen, dauernden Herzstillstand zu erzeugen, sondern, wie bekannt, überwindet bei anhaltender Vagusreizung das Herz die Hemmung, um ihr periodisch immer wieder zu erliegen. Allmählich werden die Vagusendigungen im Herzen so gelähmt, daß andauernde Reizung wirkungslos bleibt.

Bei dem Verfahren der Anämisierung der Medulla durch gleichzeitige Abklemmung aller zuführenden Arterien kommt als beachtenswerter Faktor für die sofort sichtbare Schädigung der Herzkraft zu dem oben beschriebenen hemmenden Einfluß der Vagi- und Acceleranteserregung noch die Schädigung hinzu, welche die Blutdrucksteigerung auf die Herzmuskelzellen selber durch die plötzliche Erhöhung der Belastung ausübt. Namentlich setzt eine gesteigerte Anforderung an die Arbeitsleistung bei gleichzeitiger Sauerstoffentziehung die linke Herzkammer fast augenblicklich außer Funktion. Im gewöhnlichen Sprachgebrauch wird unter Herzstillstand fast stets Stillstand der linken Herzkammer verstanden, da auf eine Fortdauer der Pulsationen an den Enden der großen Venen, also an dem Entstehungsort der normalen Herzreize, nicht immer genügend geachtet wurde. Diese Schädigung der Herzkraft tritt auch ein, wenn sämtliche extrakardialen Nerven durchschnitten sind, es kann daher die von SICILIANO[1] beschriebene Steigerung des Blutdruckes und Beschleunigung des Pulses nach Abklemmung der Karotiden beim Hunde, nicht wie dieser Forscher will, allein auf eine reflektorische Beeinflussung der Vagus- und der spinalen vasomotorischen Zentren bezogen werden.

Von ENGELMANN ist darauf aufmerksam gemacht worden, daß eine große Reihe der den Herzschlag beeinflussenden Faktoren vielleicht eine direkte Einwirkung auf die Muskelzellen ausübt ohne Inanspruchnahme der Nervenleitung. Plötzlich eintretende Belastungsänderungen scheinen nun eine solche primäre Schädigung der Muskelzellen selber darzustellen.

In den von CYON beschriebenen Versuchen, in welchen sich dieser Forscher eines beliebig abzustellenden künstlichen Kreislaufes durch die Medulla bediente, welcher von dem allgemeinen Kreislauf unabhängig gemacht war, konnte ein solch schädigender Einfluß von Drucksteigerung auf das Herz bei Anämisierung der Medulla freilich nicht eintreten. Da aber auch bei dem natürlich eintretenden reflektorischen Herztod infolge von Angst oder Schreck eine plötzliche Drucksteigerung die Folge der Kontraktion aller peripheren Gefäße (Angstblässe) sein muß, scheint die Versuchsanordnung mit Abklemmung der Medullararterien den natürlichen Verhältnissen besser zu entsprechen, CYON bediente sich obendrein zur Speisung des künstlichen Kreislaufes von Kaninchen einer Mischung von Kalbsblut und Kochsalzlösung. Bei dem nachgewiesenen, schädigenden

[1] Les effets de la compression des carotides sur la pression, sur le cœur et sur la respiration. *Arch. ital. d. Biol.* T. XXXIII (3) p. 338.

Einfluß körperfremden Blutes auf das Nervensystem der Säugetiere[1] ist vielleicht die von ihm beobachtete Reizung von Nervenzentren bei Durchspülung mit sauerstoffhaltigem Blute zum Teil auf eine solche Giftwirkung zu beziehen, P. Mayer hatte allerdings als Gesetz ausgesprochen, daß anämisierte Nervenzentren bei Berührung mit sauerstoffhaltigem Blute unter den Zeichen maximaler Erregung ihre Funktionen wieder aufnehmen. Nach den Erfahrungen am Kaninchen erscheint es nicht zu gewagt, den Herztod beim Menschen infolge psychischer Einflüsse ebenfalls auf ein Zusammenwirken von Vagusreizung, Acceleransreizung, Sauerstoffmangel (Atemstillstand) und Drucksteigerung (Angstblässe) zu beziehen. Alle diese Faktoren werden gleichzeitig in Tätigkeit treten müssen, wenn die in der Medulla oblongata dicht zusammenliegenden Nervenzentren gleichzeitig erregt werden, mag nun diese Erregung von einer allzustarken Reizung der Großhirnrinde (Angst, Schreck) oder von einer Kohlensäureüberladung der Nervenzentren selber herrühren.

Es wäre ein Irrtum, zu glauben, daß nur der Mensch eine so hohe Entwicklung des Zentralnervensystems besäße, daß reflektorisch infolge allzu starker Großhirnreizung Herzstillstand eintreten könne, vielmehr ist bei Katzenarten (aber, soviel dem Verfasser bekannt, auch nur bei diesen und nicht etwa bei den dem Menschen an Intelligenz nächststehenden Affen) ebenfalls ein plötzlicher Herztod in Wutanfällen beobachtet worden, ohne daß eine andere Todesursache als die psychische Erregung gefunden werden konnte. Die Empfindlichkeit des Herzens der Fleischfresser gegen Herzgifte und Nervenreize, die besonders in der geringen Widerstandskraft der Katzen gegen Narkose und in dem stets letalen Flimmern des Hundeherzens zutagetritt, hat noch keine ausreichende Begründung erfahren; eine besonders spärliche Zahl der Blockfasern bei diesen Tiergattungen würde aber die beobachteten Erscheinungen ohne weiteres verständlich erscheinen lassen.

Von Professor N. Zuntz ist beobachtet worden, daß Kaninchen, welche durch eine Trachealkanüle atmeten, bei Eintauchen des Kopfes in Wasser unter primärem Herzstillstand starben, was wohl nur durch reflektorische, überstarke Reizung der Nervenzentren in der Medulla oblongata von den Nervenendigungen des Trigeminus in der Nasenschleimhaut aus erklärt werden kann. Trotzdem auch hier ein reflektorischer Herztod vorliegt, ist dieser Tod bei Kaninchen doch nicht völlig in eine Reihe zu stellen mit dem Herztod bei Menschen infolge von Angst oder Schreck oder bei Katzen infolge eines Wutanfalles, da in letzteren Fällen der Tod nur infolge psychischer Eindrücke erfolgt, während es unwahrscheinlich bleibt, daß bei niederen Tieren, wie Kaninchen, von der Großhirnrinde aus eine so starke Erregung der Medulla oblongata erfolgen kann. Der Trigeminus-

[1] Siehe Friedenthal und Lewandowsky, Über das Verhalten des tierischen Organismus gegen fremdes Blutserum. *Dies Archiv.* 1899. Physiol. Abtlg. S. 521.

reflex des in Wasser eingetauchten Kaninchens bedarf zur Einwirkung auf die Herznervenzentren nicht des Umweges über die Großhirnrinde.

Wie oben bereits erwähnt, tritt der reflektorische, fast momentane Herztod nicht ein, wenn durch künstliche Atmung für stete Sauerstofferneuerung im Herzen gesorgt wird, oder wenn an stark abgekühlten Tieren operiert wird, ebenso wenig, wenn Vagus und Accelerans einseitig durchtrennt worden sind. In diesem Falle erhält man durch die gleichzeitige maximale Erregung der Vagus- und Acceleranszentren Interferenzerscheinungen, welche stark abweichen von den Resultaten, welche BAXT[1] bei gleichzeitiger künstlicher Reizung von Vagus und Accelerans erhalten hatte. Nach Abklemmung der Kopfgefäße beginnt eine gewaltige, immer stärker werdende Einwirkung der Vagusreizung sich zu äußern, welche sich über lange Zeiträume (über 80 Sekunden) hin erstreckt.

Aber allmählich folgen auf die Periode von immer länger währenden Herzstillständen wieder etwas häufigere, manchmal in Gruppen geordnete Herzschläge, zuerst der Vorkammern, dann der Kammern, und es erstreckt sich die Periode der steten Beschleunigung der Herzaktion auf mehrere Minuten. Beim Aussetzen der künstlichen Atmung führt das Davongaloppieren des Herzens infolge der zentralen Acceleransreizung zu baldiger Erschöpfung, die sich in Auftreten von Gruppen unter Verlangsamung der Herzschläge äußert, doch wechseln noch minutenlang Perioden von langsamer und schneller Herzaktion bis zum eintretenden Herztod (Tafel III, Figur 9).

Das völlig entnervte Herz schlägt nach Überwindung der plötzlichen Drucksteigerung in völlig regelmäßigem, allmählich langsamer werdendem Rhythmus bis zu dem oft erst nach 30 Minuten durch Sauerstoffmangel bedingten Absterben.

Die Gesamtsumme der bis zum völligen Stillstand geleisteten Arbeit ist, wie oben erwähnt, doch recht gering.

Während in den beschriebenen Versuchen nur diejenigen Tiere, bei welchen die Vagi erhalten waren, reflektorischen Herzstillstand nach wenigen Sekunden aufwiesen, findet sich bei TIGERSTEDT[2] die Angabe, daß bei erstickenden Tieren das Herz länger schlägt, wenn die Vagi unversehrt sind, als wenn sie vorher durchschnitten waren, und es schließt dieser Autor aus dieser Tatsache und aus den von FANTINO und KNOLL nach Durchschneidung der Vagi beobachteten Herzmuskeldegenerationen auf einen trophischen oder nutritiven Einfluß der Vaguserregung auf das Herz. Viel einfacher als durch einen hypothetischen trophischen oder nutritiven Einfluß, welcher in seiner Schwerverständlichkeit immer etwas Mißliches hat, erklärt sich die von TIGERSTEDT beobachtete längere Lebensdauer des Herzens erstickender Tiere bei erhaltenen Vagi durch Paralysierung der Acceleranserregung, welche bei Sauerstoffmangel das Herz in kurzer Zeit erschöpft.

[1] Ref. nach TIGERSTEDT. *Lehrbuch der Physiologie*. Leipzig 1897. Bd. I, S. 168.
[2] A. a. O. S. 166.

Als Beweis für diese Auffassung kann der Umstand dienen, daß völlig entnervte Herzen ebenfalls länger schlagen als solche, bei denen die Vagi durchschnitten sind, und mindestens ebensolange wie Herzen mit erhaltenen Vagi.

Die atrophischen und degenerativen Veränderungen im Myokard nach Vagusdurchschneidung bedürfen wohl ebenfalls einer Nachuntersuchung, nachdem es Prof. Nicolaides gelungen ist, Hunde lange Zeit nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung am Leben zu erhalten. Mit dieser Tatsache sind die Angaben von Fantino[1], daß verschiedene Teile der Herzkammern degenerieren sollen, je nachdem der rechte oder linke Vagus durchschnitten wird, nicht recht vereinbar[2].

Mit den Angaben von Tigerstedt über die längere Schlagdauer des erstickenden Herzens bei Erhaltung der Vagi steht also, wie zu zeigen versucht wurde, die Beobachtung des akut eintretenden Herztodes nach Abklemmung der Kopfarterien bei erhaltenen Vagi nicht in Widerspruch.

Vielleicht besteht eine Analogie der beschriebenen Versuche mit den Erscheinungen, welche H. Kronecker[3] nach Abklemmung der Kranzarterien an Herzen von Hunden beobachtet hatte. Auch in diesen Versuchen folgten die Störungen der Koordination der Herzkammern so rasch auf die Unterbindung der Kranzarterien, daß der Sauerstoffmangel nicht als einzige Quelle der Herzstörung angesehen werden kann, wohl aber wäre es möglich, das Flimmern der Hundeherzen auf ein Zusammenwirken von Reizung intrakardialer Nervenzentra und akuter Druckänderung im Myokard zu beziehen. In diesem Falle, wie in den Versuchen mit Abklemmung der Kopfarterien, wäre dann der Herztod nicht eine Folge des Ausbleibens neurogener Erregungen, sondern im Gegenteil die Folge hemmender und störender Einflüsse der durch CO_2 gereizten Nervenzellen auf die automatischen Impulse für die Herzbewegung oder auf die Reizleitung, besonders in den Blockfasern.

Das außergewöhnlich lange Schlagen der Herzen von Enthaupteten, welches oft die Verwunderung von Ärzten erregt hat, wäre darnach auf die mit Zerstörung des verlängerten Markes gleichzeitig erfolgende Durchtrennung von Vagi und Accelerantes zu beziehen, infolge derer ein Anhalten des Herzschlages durch Nervenhemmung, wie es bei den anderen Todesarten eintritt, verhindert wird.

---

[1] Über die Veränderungen des Myokardiums infolge der Durchschneidung der Nervi extracordiaci. *Centralbl. für die med. Wissenschaft.* 1888. Nr. 23. S. 433 und Nr. 24. S. 449.

[2] Eigene Versuche, Degeneration in der Muskelsubstanz von Herzen nachzuweisen, welche jeder Verbindung mit dem Zentralnervensystem durch Durchschneidung der Vagi accelerantes und depressores beraubt waren, sind bisher stets gescheitert. Literatur über Degenerationen findet sich bei Engelmann, *Pflügers Archiv* Bd. LXV. S. 209.

[3] Über Störungen der Koordination des Herzkammerschlages. *Zeitschrift für Biologie.* 1897. S. 70.

Geben die beschriebenen Versuche auch keinen Aufschluß über die Art der Einwirkung des Nervensystems auf die Herztätigkeit, so zeigen sie doch aufs neue, daß die Ursache für die rhythmische Herzbewegung nur im Herzen selber gesucht werden muß und nicht etwa, wie CYON glaubt, im Zentralnervensystem. Die von CYON beschriebenen Versuche bilden auch durchaus keinen Beweis gegen die Richtigkeit der Theorie von dem myogenen Ursprung der Herztätigkeit, mit der vielmehr CYONS Versuche, wie auch die oben beschriebenen, im besten Einklang stehen. Das Zentralnervensystem vermag wohl das spontan schlagende Herz zum Stillstand zu bringen, nicht aber das ruhende zum Schlagen zu bewegen, denn der von CYON beschriebene Versuch erklärt sich leicht durch eine vom Nerveneinfluß herrührende Steigerung der Anspruchsfähigkeit der Herzmuskelzelle für den automatischen Reiz, da CYON wohl nicht auf das Aufhören der Pulsationen in den Enden der Körpervenen geachtet hatte.

Sollte es allerdings möglich sein, ein in allen Teilen stillstehendes Herz durch Nervenreizung zu Kontraktionen zu veranlassen, so wäre die große Kluft, welche die Innervationsverhältnisse des Herzens von der der Organe mit glatter Muskulatur bisher noch trennt, überbrückt, da durch Nervenreizung die glatte Muskulatur zur Kontraktion gebracht werden kann, während es am schlagenden Herzen noch niemals gelungen ist, durch Nervenreizung eine Extrasystole auszulösen. Eine solche Erregung der Herzpulsationen in einem völlig stillstehenden Herzen ist aber weder in den obigen Versuchen möglich gewesen, noch aus dem von CYON beschriebenen Versuche mit Sicherheit zu schließen.

Versuchsprotokolle.

1. Versuche über Folgen des KUSSMAUL-TENNERschen Versuches bei Intaktheit sämtlicher Herznerven.

Von den zahlreichen Versuchen über den akuten Herzstillstand nach Abklemmung der Kopfarterien seien nur die folgenden vier als besonders charakteristisch näher beschrieben.

Versuch den 15. Oktober 1900. (Hierzu Taf. II, Fig. 1.) Einem männlichen Kaninchen von 1800 g wird der Thorax nach GAD geöffnet, die Karotis und Art. subclavia beiderseits präpariert. Die linke Art. subclavia wird vor dem Abgang der Art. vertebralis abgebunden, um einer Verletzung der nahe der Abgangsstelle gelegenen Accelerantes bei der Abklemmung vorzubeugen. Die Präparation der Gefäße erfolgt so rasch, daß keine merkliche Abkühlung des Tieres zustande kommt. Das freiliegende Herz wird durch die Strahlen einer elektrischen Glühlampe warm gehalten. Auch in den weiteren Versuchen haben sich transportable elektrische Glühlampen als sehr bequem und geeignet erwiesen, um die Abkühlung aufgebundener Tiere zu verhindern. Nach gleichzeitiger Ab-

klemmung der rechten Karotis und der rechten Art. subclavia macht die linke Herzkammer noch einige schwache Schläge, um nach kurzer Zeit dauernd still zu stehen. Das linke Herzohr sowie die gesamte rechte Herzhälfte schlägt noch einige Minuten mit minimaler Kraft weiter. Schwache Pulsationen der Herzohren und großen Venenenden sind noch nach 15 Minuten zu bemerken. Die linke Kammer steht dauernd mit mittlerer Blutfüllung still. Die Aufzeichnung der Kurve Fig. 1 erfolgt mit dem GAD-COWLschen Tonographen aus der linken Karotis.

Versuch den 11. Oktober 1900. (Hierzu Taf. II, Fig. 2.) Einem etwa 1500 g schweren Kaninchen wird wie im obigen Versuch die linke Art. subclavia vor dem Abgang der Art. vertebralis unterbunden. Bei | auf der Fig. 2 werden die restierenden Kopfarterien abgeklemmt. Nach wenigen Sekunden steht das Herz (vielmehr richtiger die linke Herzkammer) still. Die Atmung ist auch nach Stillstehen der linken Kammer noch zu bemerken, doch erfolgt wegen des akuten Lungenödems keine Sauerstoffzufuhr zum Blut.

Die anderen an frischen Tieren angestellten KUSSMAUL-TENNERschen Versuche ergaben das gleiche Resultat wie die oben beschriebenen. Dagegen ist bei abgekühlten Tieren, oder bei solchen, welchen ein Nervus vagus oder accelerans durchschnitten ist, in den meisten Fällen kein dauernder Herzstillstand zu erzielen.

Versuch den 5. Oktober 1900. (Hierzu Taf. II, Fig. 3). Ausführung des KUSSMAUL-TENNERschen Versuches an einem 1200 g schweren, stark abgekühlten Kaninchen. Aufzeichnung mit dem GAD-COWLschen Tonographen. Nach einigen Sekunden mit kleiner und schwacher Herzaktion tritt eine deutliche Vaguswirkung mit immer längeren diastolischen Stillständen der linken Kammer in Erscheinung. Allmählich erfolgen immer schnellere Kontraktionen des Herzens, doch erstreckt sich die Verlangsamung gegenüber der anfänglichen Geschwindigkeit der Herzaktion auf mehrere Minuten. Nachdem das Herz sich erholt hat, wurden die Vagi durchschnitten, was ohne sichtbare chronotrope Wirkung geschehen kann. Bei erneuter Abklemmung schlägt das Herz infolge der zentralen Acceleransreizung, welche durch keine Vaguswirkung mehr verdeckt werden kann, mit doppelter Geschwindigkeit weiter. Die positiv chronotrope Wirkung der Acceleratoren hält mehrere Minuten an. Nach Lösen der Abklemmung ist der Blutdruck des Tieres stark gesunken. Bei erneutem Abklemmen hebt sich der Blutdruck, doch ist bei diesem Tier kein reflektorisch erfolgender Herzstillstand zu erzielen.

Die zentrale Acceleransreizung (nicht mit auf Fig. 3 verzeichnet) bewirkt nicht nur positiv chronotrope, sondern auch deutlich negativ inotrope Effekte, die wahrscheinlich auf eine Schwächung der Kammermuskulatur durch den gesteigerten Blutdruck zu beziehen sind. Die Abschwächung

der Kraft der linken Kammer ist bei erhaltenen und durchschnittenen Vagi für die Abklemmung der Kopfarterien charakteristisch.

Versuch den 16. Juli 1900. Bei einem abgekühlten Kaninchen, welches künstlich beatmet wird, wurde bei erhaltenen extrakardialen Nerven der Kussmaul-Tennersche Versuch ausgeführt. Die Aufzeichnung der Herzaktion erfolgte in diesem Falle nach der Suspensionsmethode durch die Bewegungen der linken Kammer und des rechten Herzohres. Nach Abklemmung der Kopfarterien treten infolge der Krämpfe der Körpermuskulatur solche Verlagerungen des Herzens ein, daß eine Wiedergabe der Kurve nicht rätlich erscheint. Ein Herzstillstand trat nicht ein, sondern nur ein akutes Sinken der Kraft der linken Kammer. Nach Lösung der Ligaturen erholt sich das Herz fast momentan und schlägt in dem früheren Rhythmus mit der früheren Kraft längere Zeit weiter. Der Reizerfolg blieb bei diesem Tier nach mehrmaliger Abklemmung und Lösung der Ligaturen stets der gleiche. Nach Aussetzen der künstlichen Atmung schlägt das Herz noch etwa 30 Minuten mit stets abnehmender Kraft.

2. Versuch über Herztod nach vorheriger Durchschneidung beider Vagi.

Versuch den 11. Oktober 1900. (Hierzu Taf. II, Fig. 4) Einem etwa 1500 g schwerem Kaninchen wird nach vorheriger Durchschneidung beider Vagi und Unterbindung der linken Art. subclavia vor Abgang der Art. vertebralis der rechte Truncus anonymus abgeklemmt. Mit dem Gad-Cowlschen Tonographen aus der linken Karotis geschrieben. Die gleichzeitige Drucksteigerung und die zentrale Acceleransreizung wirken, wie die Figur zeigt, in so hohem Grade beschleunigend auf die Herzaktion, daß der Schreiber zeitweilig eine gerade Linie schreibt, wie bei Herztetanus. Die Beschleunigung beträgt über 200 % der Anfangsgeschwindigkeit nach etwa einer Minute. Durch die Erschöpfung des Herzens sinkt die Kraft der Herzaktion im Laufe weniger Minuten bis fast auf Null herab. Eine gleich starke und nachhaltige Acceleranswirkung ist bei künstlicher Nervenreizung nicht zu erhalten. Auch bei diesem Versuch erscheint die anfängliche Drucksteigerung bei der Abklemmung sehr wesentlich für das Zustandekommen der Herzparalyse, da künstliche Acceleransreizung sehr häufig, ja meistens positiv inotrope Wirkungen im Gefolge hat. Künstliche Atmung war bei diesem Versuche nicht eingeleitet worden.

Versuch den 15. Oktober 1900. Abklemmung der Kopfarterien in der oben beschriebenen Weise. Dieser Versuch ist deshalb bemerkenwert, weil bei ihm nach vorheriger Durchschneidung beider Vagi das Herz in verhältnismäßig kurzer Zeit zu völligem Stillstand gebracht wurde. In diesem Falle genügte also das Zusammenwirken von plötzlicher Drucksteigerung, maximaler Acceleranserregung und der Sauerstoffmangel, um die Kraft der linken Kammer innerhalb anderthalb Minuten fast auf Null

herabzusetzen. Noch etwa 10 Minuten lang erfolgten vereinzelte frustrane Kontraktionen der linken Kammer, dann stand dieselbe dauernd still. Da die Kleinheit der Ausschläge des Tonographen eine Verkleinerung des Tonogrammes nicht zuläßt, konnte die beschriebene Kurve nicht abgebildet werden. Dieser Versuch beweist deutlich, eine wie wichtige Rolle den drei oben genannten Faktoren zukommt, und wie wenig richtig es wäre, den Herztod bei akuter Anämie des Zentralnervensystems allein auf Vaguswirkung zu beziehen. Allerdings sind die Vagi beim Zustandekommen des akuten Herztodes hervorragend beteiligt, da in den meisten Fällen nach ihrer Durchschneidung der Herzstillstand ausbleibt.

Versuch den 14. Juli 1900. Abklemmung der Kopfarterien bei einem über 2000 g schweren Kaninchen nach vorheriger Durchschneidung beider Vagi. Da die künstliche Respiration Sauerstoffmangel infolge Aussetzens der Atmung verhinderte, konnte sich nur das Zusammenwirken von zentraler Acceleransreizung und plötzlicher Drucksteigerung bemerkbar machen. Sofort nach der Abklemmung trat eine Schädigung der Herzkraft und Unregelmäßigkeit der Pulsation der linken Kammer ein, welche verschwand, als die Abklemmung gelöst wurde. Dauernder Herzstillstand wurde bei dieser Anordnung auch in anderen Fällen nicht erzielt.

III. Resultat der Abklemmung der Kopfarterien bei erhaltenen Vagi nach vorgängiger Ausrottung der Nervi accelerantes.

Eine wie wichtige Rolle bei dem Zustandekommen des natürlichen reflektorischen Herztodes die maximale Erregung der Accelerantes spielt, läßt sich außer durch die oben beschriebene Durchschneidung der Vagi vielleicht noch deutlicher durch die Ausrottung der Nervi accelerantes vor der Abklemmung der Kopfarterien demonstrieren. Da die Resultate nach dieser Operation typische sind, möge die ausführlichere Beschreibung eines Versuches genügen.

Versuch den 23. Oktober 1900. (Hierzu Taf. II, Fig. 5). Einem Kaninchen von 2250 g Gewicht wird der Thorax nach Gad geöffnet, die Kopfarterien frei präpariert, und auf beiden Seiten die Nervi accelerantes durch Ausrottung des untersten Halsganglions entfernt. Die Art. subclavia sin. wird zur Schonung der Vagi abgebunden, der Blutdruck aus der linken Karotis mit dem Tonographen registriert. Sofort nach der Abklemmung der restierenden Kopfarterien steigt der Blutdruck und tritt eine typische Vaguswirkung in Erscheinung, im Gegensatz zu den Versuchen mit Erhaltung aller extrakardialen Herznerven, bei denen die Herzaktion sofort nach der Abklemmung klein, rasch und unregelmäßig gefunden wurde. Im obigen Versuche wurden die diastolischen Stillstände der linken Kammer in regelmäßiger Folge immer länger bis zur Dauer von vielen Sekunden. Eine Minute nach der Abklemmung steht die linke Kammer unter starkem Absinken des Blutdruckes für mehrere Minuten

ununterbrochen still, doch beginnt die Aktion der linken Kammer sofort nach Freigabe der Abklemmung der Kopfarterien. Bei wiederholten Abklemmungen tritt wiederum das typische Bild einer Vagusreizung in Erscheinung. Wird die Abklemmung der Kopfarterien nicht gelöst, so kann das Herz in Diastole durch die vereinte Wirkung der zentralen Vagusreizung und des Sauerstoffmangels stehen bleiben. Bei künstlicher Respiration des Tieres kam es dagegen nicht zu dauerndem Herzstillstand nach Ausrottung der Nervi accelerantes, so daß die Nervi vagi anscheinend einer Unterstützung von seiten einer anderen Herzschädigung bedürfen, um ein Herz dauernd am Schlagen zu verhindern. Die wirksamste Unterstützung finden die Vagi natürlich in dem Sinken der Erregbarkeit der Muskelzellen für den automatischen Reiz durch die auf den diastolischen Stillstand folgende Sauerstoffentziehung. Es ist kein Fall bekannt geworden, in welchem ein durch Vaguswirkung stillgestelltes Herz nicht durch alleinige Zufuhr von arteriellem Blut wieder hätte zu erneutem Schlagen gebracht werden können. Man darf daher bei der Gleichheit der Wirkung von Sauerstoffmangel und zentraler Vaguswirkung vermuten, daß auch die Vaguswirkung auf die Kammermuskulatur zum Teil besteht in einer Verminderung der Anspruchsfähigkeit der Herzzellen für den automatischen Reiz. Diese Frage bedarf jedoch zur Sicherstellung noch einer erneuten gründlichen Prüfung.

IV. Wirkung der Abklemmung der Kopfarterien auf völlig entnervte Herzen.

Für die Wirkung der Abklemmung aller Kopfarterien auf das Herz nach Entfernung aller extrakardialen Nerven kommt nur noch die Wirkung des Sauerstoffmangels durch Aussetzen der Atmung und die Wirkung der Druckänderung auf die Herzkraft in Frage. Bei unterhaltener künstlicher Respiration und allmählicher Ausschaltung der Kopfarterien ist überhaupt keine Wirkung anf das Herz zu konstatieren.

Versuch den 14. Juli 1900. (Hierzu Taf. II, Fig. 6.) Einem etwa 2000 g schweren Kaninchen wird der Thorax nach Gad geöffnet, die Kopfarterien präpariert und bis auf eine Karotis abgebunden. Beide Vagi werden durchschnitten, das Ganglion cervicale inferius jederseits präpariert und herausgenommen. Damit sind alle extrakardialen Nerven durchtrennt. Eine Kanüle wird in die Trachea eingelegt und künstliche Atmung unterhalten. Nach Abklemmung der letzten Kopfarterie ist, wie die Figur zeigt, keine Wirkung auf das Herz zu konstatieren. Die Aufzeichnung der Kurve erfolgte nach der Suspensionsmethode, indem die Hebel mit dem rechten Herzohr und der linken Kammer verbunden wurden.

Wird die künstliche Atmung unterlassen und die Arterien zum Kopfe nicht allmählich, sondern plötzlich abgeklemmt, so zeigt sich eine Wirkung auf die Aktion der linken Kammer, welche aber rasch vorübergeht. Viele

Minuten schlägt das Herz nach Ausgleich der durch die Drucksteigerung bewirkten Störung in regelmäßigem Rhythmus bis zu dem dauernden Herzstillstand, welcher in diesem Falle durch Sauerstoffmangel eintreten muß.

Versuch den 16. Oktober 1900. (Hierzu Taf. II, Fig. 7.) Einem 1850 g schweren Kaninchen wird der Thorax nach Gad geöffnet, die Kopfarterien präpariert, alle extrakardialen Herznerven durchtrennt, wie in obigem Versuch. Die Kurve ist aus der linken Karotis mit dem Tonographen geschrieben. Die restierenden Kopfarterien werden nicht allmählich, sondern auf einmal abgeklemmt. Das Tier wird nicht künstlich beatmet. Nach der kurzdauernden Störung, welche die Figur zeigt, schlägt das Herz in regelmäßigem Rhythmus, trotz des Atemstillstandes, weiter. Die zahlreichen Versuche über Abklemmung der Kopfarterien bei Tieren mit völlig entnervten Herzen können nicht alle ausführlich mitgeteilt werden; es sei jedoch erwähnt, daß bei öfterer Wiederholung der plötzlichen Abklemmung aller Kopfarterien die Störungen in dem Schlage der linken Kammer, die durch die Drucksteigerung bewirkt werden, schließlich nicht mehr auftreten.

V. Wirkung der anhaltenden künstlichen Reizung beider Vagi auf das Herz.

Versuch den 16. Oktober 1900. (Hierzu Tafel II, Fig. 8.) Einem etwa 1800 g schweren Kaninchen wurden beide Vagi am Halse durchtrennt und auf eine Elektrode gelegt. Der Blutdruck mit dem Tonographen aus der linken Karotis geschrieben. Die beiden Vagi wurden mit einem Induktionsstrom von maximaler Stärke bei völlig übereinander geschobenen Rollen ununterbrochen gereizt. Künstliche Atmung wird nicht eingeleitet. Der elektrische Strom ist so stark, daß es zur Funkenbildung beim Anlegen an die Nerven kommt. Trotzdem ist der Effekt kein anderer, als der gewohnte temporäre Kammerstillstand bei schwächerer Reizung. Nach einer Periode von schnellerer Schlagfolge der Kammer tritt wieder die Vaguswirkung mit ihren langen diastolischen Pausen zutage, dann schlägt das Herz wiederum schneller, und schließlich ist die dauernde Reizung ohne negativ chronotrope Wirkung. Die maximale künstliche Reizung der Vagi kann an Stärke mit der vom Zentralnervensystem ausgehenden natürlichen Vagusreizung nicht entfernt konkurrieren, obgleich auch diese gewöhnlich nicht genügt, ein mit arteriellem Blut gespeistes Herz dauernd zu lähmen.

VI. Interferenzwirkung bei gleichzeitiger zentraler Reizung von Vagus und Accelerans.

Versuch den 12. Oktbr. 1900. (Hierzu Taf. III, Fig. 9.) Einem Kaninchen wird der Thorax nach Gad geöffnet, die Kopfarterien präpariert, der linke Vagus und der linke Acceleraus durchschnitten. Da Pneumothorax sich

ausbildet, wird die künstliche Atmung eingeleitet, welche aber bei Abklemmung der Kopfarterien zugleich ausgesetzt wird. Die Aufzeichnung der Herzschläge erfolgt nach der Suspensionsmethode vom rechten Herzohr und der linken Kammer aus. Wenige Sekunden nach der Abklemmung sämtlicher Kopfgefäße steht das rechte Herzohr für fast eine Minute still, während die linke Kammer in langen Pausen allmählich stärker werdende Kontraktionen ausführt. Nach einiger Zeit nimmt auch das Herzohr seine Pulsationen wieder auf in immer schnellerer Schlagfolge, bis schließlich ein völliges Davongaloppieren des Herzens zu bemerken ist. Für den Zeitraum einer Minute folgen dann bei regelmäßigem Rhythmus des Herzohres in Gruppen geordnete Kammersystolen, welche auf eine Erschwerung der Leitung von den Vorhöfen zu den Herzkammern hinweisen. Schließlich folgt erst auf jede zweite oder dritte Vorhofsystole eine Kammersystole. Die negativ inotrope Wirkung des Sauerstoffmangels tritt zuletzt immer mehr in den Vordergrund.

Wie bereits im Haupttext hervorgehoben, erzielte Baxt bei künstlicher Reizung ganz andere Interferenzerscheinungen der gleichzeitigen Vagus- und Acceleransreizung. Namentlich dominierte in Baxts Versuchen die Vaguswirkung nicht so lange über die Acceleransreizung und ging nicht so allmählich, sondern recht rasch in die Acceleranswirkung über. Allerdings sind unsere Kenntnisse über die Art und den Ort der Einwirkung der extrakardialen Nerven noch viel zu wenig präzise, als daß wir den Erfolg gleichzeitiger Einwirkungen von Nerven auf die Herzzellen mit irgendwelcher Sicherheit voraussagen könnten. Die Reaktion des Herzens nach dem korrekt ausgeführten Kussmaul-Tennerschen Versuch dagegen muß als eine sehr konstante bezeichnet werden, und es läßt sich in groben Umrissen die Art und die Zahl der beim Herzstillstand beteiligten Faktoren übersehen.

Erklärungen der Abbildungen (Taf. II und III):

Tafel II:

Fig. 1: Herz mit allen Nerven; bei / Kopfarterien abgeklemmt.
Fig. 2: Herz mit allen Nerven; bei / Kopfarterien abgeklemmt.
Fig. 3: Herz mit allen Nerven; stark abgekühltes Tier, bei / Kopfarterien abgeklemmt.
Fig. 4: Vagi vor dem Versuch durchschnitten; bei / Kopfarterien abgeklemmt.
Fig. 5: Accelerantes vor dem Versuch durchschnitten; bei / Kopfarterien abgeklemmt.
Fig. 6: Herz völlig entnervt; Suspensionsmethode, bei / Kopfarterien abgeklemmt, bei / Abklemmung gelöst.
Fig. 7: Herz entnervt; bei / Kopfarterien abgeklemmt.
Fig. 8: Maximale künstliche Reizung der Vagi; bei / Beginn der Reizung.

Tafel III:

Fig. 9: Herz nach Durchschneidung des linken Vagus und linken Accelerans, bei / Kopfarterien abgeklemmt. Zu beachten ist, daß Abschnitt A und B, die ursprünglich nebeneinander gehören, auf Tafel IV untereinander gedruckt sind; die Kurve ist daher in der Reihenfolge I, Ia, dann II, IIb usw. lesen.

Über die Beziehungen zwischen Herz und Zentralnervensystem.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

Die Bedeutung der extrakardialen Herznerven liegt heute keineswegs so klar zutage wie in früherer Zeit, wo man in Unbekanntschaft mit der automatischen Fähigkeit von Muskelzellen die Ganglienhaufen des Herzens als Erreger der Herzpulsationen ansah und infolgedessen als selbstverständlich annahm, daß die zentrifugalen Herznerven mit diesen Herzganglien in Verbindung stehen müßten. Nur in der Deutung des Nervus depressor als sensiblen Nerven, welcher mit Endbäumchen (SMIRNOW) im Endokard beginnend zur Medulla oblongata hinführt, ist keine Änderung eingetreten, von den zentrifugalen Nerven Vagi und Accelerantes dagegen ist nur so viel mit Sicherheit bekannt, daß keiner von ihnen als motorischer Nerv für die Herzbewegung angesehen werden kann. Die Herzbewegung wird wohl von diesen Nerven aus in den verschiedensten Richtungen beeinflußt, aber nicht durch Reizung der extrakardialen Nerven hervorgerufen.

In jüngster Zeit wurde allerdings von CYON die Möglichkeit der Erregung des Herzschlages vom Zentralnervensystem aus behauptet, auf Grund von Versuchen, bei welchem die Medulla oblongata in einem besonderen Kreislauf mit Blut durchspült werden konnte; es mußte aber diese Anschauung schon auf Grund des tagelangen rhythmischen Pulsierens herausgeschnittener Herzen als eine recht unwahrscheinliche angesehen werden.

Eine Nachprüfung der von CYON beobachten Erscheinungen ergab denn auch, daß nicht das Herz durch Reizung der zentrifugalen Herznerven zum Schlagen gebracht wird, wohl aber durch eine solche Reizung eine Zeitlang oder dauernd am Schlagen verhindert werden kann. Das Aufhören einer solchen Herzhemmung bei erneuter Zufuhr von Sauerstoff zur Medulla oblongata kann leicht die Täuschung hervorrufen, als sei der Herzschlag durch Reizung zentrifugaler Herznerven zustande gekommen. Durch Beobachtung der Pulsationen an den Enden der großen Herzvenen kann man sich leicht überzeugen, daß nicht alle Teile der Herzmuskulatur ihre Pulsationen einstellen infolge Reizung der zentrifugalen Herznerven, daß der schließlich eintretende allgemeine Herztod vielmehr als eine Folge des dauernden Sauerstoffmangels angesehen werden muß, welcher auf den

Stillstand der linken Kammer mit Notwendigkeit folgen muß. Die Bedingungen, unter welchem ein baldiger Herzstillstand nach Reizung extrakardialer Nerven eintritt, werden vom Vortragenden in einer Arbeit „Über reflektorischen Herztod bei Menschen und Tieren" im Archiv für Anat. u. Physiol. eingehender beschrieben werden.

Die Tatsache, daß wohl keiner der extrakardialen Herznerven als identisch mit einem gewöhnlichen motorischen Nerven eines Skelettmuskels angesehen werden kann, wird auch durch Ausschaltungsversuche der extrakardialen Herznerven bewiesen. Frösche blieben nach Durchschneidung der Vagi, in deren Bahnen zugleich bei diesen Tieren die Nervi accelerantes verlaufen, bis 15 Tage lang am Leben. Kaninchen können die Durchschneidung der Depressoren, der beiderseitigen Accelerantes und des einen Vagus anscheinend ohne Störung der Herzaktion ertragen. Die längste Beobachtungszeit eines solchen Tieres, bei welchem der linke Vagus die einzige Verbindung des Herzens mit dem Zentralnervensystem darstellte, betrug 6 Wochen. Die Durchschneidung beider Vagi wird vom Kaninchen im Gegensatz zum Hunde auch dann nicht dauernd vertragen, wenn ein Nervus recurrens erhalten bleibt, doch überlebten Kaninchen die Durchschneidung aller extrakardialen Herznerven um 60 Stunden. $2^1/_2$ Tage lang kann also ein Säugetierherz seine regelmäßige Tätigkeit innehalten, ohne Impulse von seiten des Zentralnervensystems zu erhalten.

Die Frage nach der dauernden Entbehrlichkeit aller extrakardialen Herznerven kann am Kaninchen wegen der auf die doppelseitige Vagotomie folgenden tödlichen Pneumonie nicht entschieden werden, doch widerlegt wohl die von NICOLAIDES bei Hunden beobachtete Entbehrlichkeit beider Vagi und die vom Vortragenden beobachtete Entbehrlichkeit der Nervi accelerantes bei Kaninchen mit genügender Sicherheit die Annahme einer normalen Erregung des Herzschlages von seiten des Zentralnervensystems.

Über die Giftwirkung der Seifen und der anderen kalkfällenden Mittel.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

Wenn uns auch schon der Schmerz der empfindlichen Schleimhäute, wie z. B. der Bindehaut des Auges, bei Berührung mit Seifenlösung darüber belehrt, daß die Seifen für unsere Gewebe mit Ausnahme der Epidermis keine indifferenten Substanzen darstellen, so ist doch erst durch die Arbeiten von J. Munk die Aufmerksamkeit auf die hohe Giftigkeit gelenkt worden, welche die Seifen bei intravenöser Einführung in den Säugetierorganismus aufweisen. Wie hätte man vermuten können, daß eine Substanz, die in großen Dosen verfüttert werden kann, fast wie ein Nahrungsmittel, die in kleinen Mengen einen normalen Bestandteil der Gewebe und des Blutes bildet, in die Blutbahn eingeführt schon in Dosen von 0,1 g pro kg Tier den Tod im Augenblick der Einführung herbeiführen könne. Daß die Giftigkeit der Seifen in der Blutbahn nicht, wie Botazzi meinte, auf einer hydrolytischen Abspaltung von Natronlauge beruhen kann, ist von J. Munk bereits gezeigt worden; da Seifen aber in wässeriger Lösung tatsächlich dissoziieren, kann die Giftwirkung nur auf einer Wirkung der Fettsäure beruhen.

Die Gerinnungsverzögerung, welche Blut bei Seifenzusatz erfährt, weist darauf hin, daß die Seifenwirkung vielleicht beruhen könne auf der Bindung der Kalziumionen im Blute; ist es doch schon länger bekannt, daß alle Substanzen, welche unlösliche Kalksalze bilden, dazu benutzt werden können, um die Blutgerinnung zu verhindern! Blut, welches 2 pro Mille Fluornatrium oder oxalsaures Natron enthält, gerinnt nicht spontan, von Seifen ist entsprechend dem hohen Molekulargewicht viel mehr erforderlich, und die Klebrigkeit des seifenhaltigen Blutes erschwert eine Untersuchung des nach Absetzen der korpuskulären Bestandteile erhaltenen Seifenplasmas.

Weist schon die Gleichartigkeit der Einwirkung der kalkfällenden Mittel auf die Blutgerinnung darauf hin, daß die Giftwirkung der Seifen auf einer Bindung des Kalkes beruhen könne, so wurde diese Vermutung noch in viel frappanterer Weise gestützt, als systematisch die Vergiftungserscheinungen bei intravenöser Injektion von ölsaurem Natron, oxalsaurem Natron und Fluornatrium an Kaninchen untersucht wurden. Nicht nur, daß die obigen Mittel die gleiche Einwirkung auf Herz und Blutdruck aufwiesen, indem sämtliche Tiere nach anfänglicher Steigerung der Herzaktion unter allmählichem Sinken des Blutdruckes und der Kraft der Herzschläge zugrunde gingen, wobei die Atembewegungen jederzeit lange den Herzstillstand überdauerten,

nein, es waren bei gleichmäßigem Einlaufen der Lösungen in die Jugularvene sogar chemisch äquivalente Mengen dieser ganz verschiedenen Stoffe erforderlich, um den Tod der Kaninchen herbeizuführen. Bei äußerst langsamem Einfließen der Lösungen in die Jugularvene töteten etwa 4 ccm einer ein viertel normalen kalkfällenden Lösung, gleichgültig, ob es sich um Fluornatrium, oxalsaures Natron oder ölsaures Natron handelte. Diese Übereinstimmung in der Wirkung äquivalenter Mengen der kalkfällenden Mittel darf um so eher als Beweis für die Giftwirkung der Seifen durch Kalkbindung angesehen werden, als das hohe Molekulargewicht der Seifen eine außerordentliche Verschiedenheit der in Betracht kommenden absoluten Menge bedingt. Es entspricht eine Viertelnormallösung von Seife einer etwa 8%igen Seifenlösung, dagegen einer nur 1%igen Fluornatriumlösung; trotzdem sind von beiden Lösungen die gleiche Anzahl Kubikzentimeter gleich giftig. Allerdings tritt nur bei ganz gleichmäßiger Einlaufsgeschwindigkeit diese gleiche Giftigkeit äquimolekularer Lösungen in Erscheinung, da bei ungleicher Einlaufsgeschwindigkeit die Tiere um so größere Mengen kalkbindender Substanzen vertragen; je geringer die Einlaufsgeschwindigkeit ist. Es gibt sowohl für Fluornatrium, wie für oxalsaures Natron, wie für ölsaures Natron keine bestimmbare tödliche Dosis. Die oben angegebene tödliche Dosis entspricht einer Einlaufsgeschwindigkeit von 1 ccm Lösung in 2 Minuten, bei schnellerem Einfließen genügt oft ein Zehntel der obigen Dosis, um ein Kaninchen zu töten, bei noch langsamerem Einfließen sind noch weit größere Mengen erforderlich. Eine gleiche Abhängigkeit der wirksamen Dosis von der Einlaufsgeschwindigkeit ist bisher bei wenigen starken Giften beobachtet worden, und beweist, daß wir es hier mit einer ganz eigenartigen, durch besondere Merkmale ausgezeichneten Klasse von Giften zu tun haben. Im Gegensatz zu den meisten anderen Giften, welche mit spezifischen Gewebselementen sich verbinden, treten nämlich die kalkfällenden Mittel sofort bei der Berührung mit Blut mit den Kalziumionen des Blutes in Reaktion, und es kommt bei genügend langsamer Injektion für die Giftwirkung auf das Herz überhaupt nicht mehr die injizirte Substanz in Betracht, sondern allein die Durchspülung des Herzens mit kalziumarmen Blute. Da aber die Gewebe des Körpers immer wieder den Kalkgehalt des Blutes erneuern, so werden außerordentlich große Mengen injiziert werden können, ehe das Herz eine Schädigung zu erkennen gibt.

Ganz anders ist die Wirkung bei schneller Injektion einer kalkbindenden Substanz. Hierbei gelangt die kalkbindende Substanz direkt bis in das Herz und entzieht dem Muskel- und Nervengewebe des Herzens das zum normalen Funktionieren der Gewebe notwendige Kalziumion. Die Folge dieser Kalkentziehung ist eine so starke Schädigung der Herzaktion, daß auch die nachträgliche Durchspülung mit kalkhaltigem Blute den Herztod in vielen Fällen nicht verhindern kann.

Charakteristisch für den Tod nach intravenöser Injektion von ölsaurem Natron, Fluornatrium und oxalsaurem Natron, ist die große Resistenz des Atemzentrums gegen diese Giftklasse, indem, wie oben erwähnt, nach Stillstand der Herzkammern die Atmung noch mehrere Minuten lang beobachtet werden kann. Diese Erscheinung weist darauf hin, daß die kalkbindenden Gifte das Herz nicht durch Nervenreizung zum Stillstand bringen, sondern daß eine Blockierung der Reizleitung zwischen Vorhofs- und Kammermuskulatur die Fortleitung der automatischen Herzreize zur Kammer verhindert. Die spärliche Zahl der Blockfasern bei Säugetieren wird eine solche Blockierung der Reizleitung bei allen Giften auftreten lassen, welche Muskelsubstanz primär zu schädigen imstande sind. Die kalkbindenden Gifte zeigen nun in hohem Grade die Eigenschaft, die direkte Erregbarkeit auch der quergestreiften Muskelfasern zu vernichten.

Ein weiteres gemeinsames Charakteristikum der kalkbindenden Gifte ist die Erregung fibrillärer Muskelzuckungen in der Skelettmuskulatur. Dieses Flimmern der einzelnen Muskelfasern in unregelmäßiger Reihenfolge ist von J. Loeb als charakteristisch beschrieben worden für alle Lösungen, welche keine Kalziumionen enthalten; es ist daher nicht wunderbar, daß die kalziumfällenden Mittel die gleiche Erscheinung zeigen. Fluornatrium und oxalsaures Natron zeigen die Erregung des Flimmerns der Muskelfasern viel ausgesprochener als ölsaures Natron, bei welchem diese Erscheinung ebenfalls beobachtet werden kann. Die Quellung, welche die Muskelfasern in Seifenlösung erfahren (mitbedingt durch die Abspaltung von NaOH) und die langsame Diffusion der Fettsäuremoleküle kann eine Erklärung für diese nur quantitative Differenz abgeben.

Eine wie große Rolle bei der Giftwirkung der fettsauren Alkalien die Bildung unlöslicher Kalksalze spielt, geht endlich auch aus der Beobachtung von J. Munk über die relative Ungiftigkeit des buttersauren Natrons hervor. Entsprechend der großen Löslichkeit des buttersauren Kalziums kann der Organismus die intravenöse Zufuhr größerer Mengen dieses Salzes vertragen.

Die kalkfällenden Mittel üben ihre Giftigkeit nicht nur auf Blut oder Herz, sondern, soweit untersucht, auf jedes tierische oder pflanzliche Gewebe aus, für das Protoplasma scheint daher die Anwesenheit von Kalziumionen unumgängliche Lebensbedingung zu sein. Ob die Leibessubstanz der Bakterien ebenfalls des Kalziums benötigt oder ob es kalziumfreie lebendige Substanzen gibt, wie das Wachstum von Bakterien in konzentrirten Lösungen von oxalsaurem Natron zu beweisen scheint, muß erst durch weitere Untersuchungen klargestellt werden.

Über die bei der Resorption der Nahrung in Betracht kommenden Kräfte.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

II. Teil[1].

Bedürfen Stoffe, um resorbierbar zu werden, der Überführung in wasserlösliche Form?

Das Problem der Wahlanziehung, d. h. die Frage nach den Kräften, mittels derer die lebendige Substanz imstande ist, ihrer Umgebung gerade diejenigen Stoffe zu entnehmen, welche für Aufbau und Wachstum notwendig sind, hat für die wissenschaftliche Forschung um so weniger an Interesse verloren, als es der Physiologie bisher nicht gelungen ist, trotz der Fortschritte in den exakten Wissenschaften, alle maßgebenden Faktoren für die Aufnahme von Nährmaterial auch nur qualitativ zu ermitteln und einen wesentlichen Fortschritt gegenüber der Auffassung zur Zeit des Beginnes physiologischer Forschung zu erzielen. Gerade darin liegt der Reiz für die Inangriffnahme des Problems, daß man nicht hoffen darf, durch bedingungslose Annahme der von den exakten Wissenschaften gegebenen Anschauungen und Begriffe auch nur einen Schritt weiter zu kommen, sondern daß man genötigt ist, die Grundvorstellungen über den Bau des Protoplasmas und die aus diesem sich ergebenden Wechselwirkungen mit der Umgebung bis in ihre letzten anscheinend ganz exakten Fundamente einer gründlichen Prüfung zu unterziehen.

Während in dem ersten Teile der Arbeit zu zeigen versucht wurde, daß die Ähnlichkeit der Vorgänge bei dem Stofftransport durch semipermeable Membranen mit den Vorgängen bei der Resorption im Darme so gering ist, daß das Studium der Gesetze der semipermeablen Membranen keinen nennenswerten Fortschritt für die Behandlung des Problems der Nahrungsaufnahme verspricht, ließen sich einige Ähnlichkeiten nachweisen in den Affinitäten, welche Darmwand und Gelantinemembranen gegen im Wasser gelöste Substanzen, wie Salze, Farbstoffe und Eiweißkörper, zeigen.

Dieser Modellähnlichkeit stand aber die Verschiedenheit gegenüber, welche Darmwand und Gelatinemembranen gegen die Fette und ihre Spaltungsprodukte aufweisen, und es verdient daher die Frage nach der Möglichkeit der Resorption wasserunlöslicher Substanzen eine eingehende Untersuchung.

Alle lezithinlösenden Substanzen dringen in rote Blutscheiben ein.

---

[1] Teil I erschien in *diesem Archiv*. 1900. Physiol. Abtg. S. 217.

Einen Fingerzeig dafür, daß das Protoplasma sich nicht wie eine wässerige Lösung kolloider Stoffe verhalten kann, trotz seines hohen Gehaltes an chemisch nicht gebundenem Wasser, besitzen wir bereits in der Tatsache, daß alle Substanzen, welche Fette zu lösen imstande sind, wie Äther, Chloroform, Petroleum, Benzol, Terpentin, Fettsäuren, Xylol, Toluol und viele andere gleichartige, Blut in kurzer Zeit lackfarbig machen, ja man kann es als Gesetz aussprechen, daß jede Substanz, welche Lezithin löst oder zerstört, auch den Zusammenhang der Erythrocyten vernichtet. Da nun jede wässerige Lösung Blut lackfarbig machen muß, wenn der gelöste Anteil in die Erythrocyten aufgenommen wird[1], so können wir es als sehr wahrscheinlich ansehen, daß die obengenannten, mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeiten leicht in die Substanz der roten Blutscheiben eindringen. Wenn aus dieser Tatsache auch noch nicht mit Notwendigkeit gefolgert werden muß, daß, wie Hoppe-Seyler meinte, das Hämoglobin in den Blutscheiben an Lezithin chemisch gebunden vorkommt, so spricht die Lösung der Blutscheiben doch für die wichtige Rolle, welche dem in jedem Protoplasma gefundenen Lezithin bei der Aufnahme von wasserunlöslichen, mit Fetten mischbaren Flüssigkeiten zukommt.

Von der Zerstörung der roten Blutscheiben durch Ölsäure überzeugt man sich leicht, wenn man etwa 1 ccm mit 1 Prozent Kochsalzlösung auf das Fünffache verdünnten Blutes mit 1 ccm reiner Ölsäure etwa 3 Minuten lang kräftig schüttelt. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man nach der angegebenen Zeit so gut wie gar keine roten Blutscheiben mehr. Schüttelt man dagegen in der gleichen Weise mit Quecksilber, so bleiben die Erythrocyten wohl erhalten, es ist daher unmöglich, die Lösung der Blutscheiben auf eine mechanische Zertrümmerung zu beziehen. Gegen mechanische Eingriffe sind übrigens die roten Blutscheiben so resistent, daß es durch noch so starkes Schütteln mit der Hand kaum jemals gelingt, die körperlichen Elemente durch Quecksilber zu zerstören.

Ebenso sicher kann der Einwand widerlegt werden, es könne die Lösung der Erythrocyten durch Säurewirkung zustande kommen. Benutzt man nämlich statt der reinen Ölsäure eine neutrale Seifenlösung, welche man sich durch Zusammenbringen äquivalenter Mengen von Ölsäure und wässeriger Natronlauge herstellt, und schüttelt gleiche Volumina von Blut, welchem man 4 Volumina 1 %iger Kochsalzlösung zugesetzt hat, mit einer 2%igen Seifenlösung, die zugleich einen Kochsalzgehalt von 0,7 % besitzt, so tritt die Lösung der Blutscheiben in der gleichen Weise ein wie beim Schütteln des Blutes mit reiner Ölsäure. In diesem Falle wird der Gehalt des Blutes an Wasserstoffionen durch die neutrale Seifenlösung nicht im geringsten vermehrt, trotzdem löst sich die Gerüstsubstanz der Erythrocyten und das Hämoglobin geht in Lösung.

[1] Die Lösung wirkt alsdann wie destilliertes Wasser.

Keinerlei Stoffe des Serums kommen in den obigen Versuchen in Betracht, welche die Ölsäure in wasserlösliche Form überführen müssen, damit sie in die Blutscheiben aufgenommen werden kann. Wäscht man Blutkörperchenbrei wiederholt mit 1 %iger Kochsalzlösung sorgfältig aus, so werden die roten Blutscheiben nur um so schneller von reiner Ölsäure und von Seifen gelöst. Die Versuche mit Ölsäure zeigen in der gleichen Weise wie die Versuche mit Terpentin, Xylol, Toluol und anderen Fettlösungsmitteln, daß für die schnelle Aufnahme von Stoffen in die roten Blutscheiben nicht die Wasserlöslichkeit maßgebend ist, sondern Affinitäten zu Lezithin und anderen fettverwandten Substanzen.

Betrachtet man die chemische Zusammensetzung beliebiger lebendiger Substanz, so ergibt sich zunächst aus dem Verhältnis von wasserlöslichen Stoffen zu dem Gehalt an Lezithin und Fettsubstanzen nach dem Abzug der als Reservestoffe abgelagerten Fette keinerlei Deutung für die soeben gefundene Tatsache, daß die organisierte Substanz vor allem Affinitäten zu fettverwandten Stoffen zeigen sollte, man müßte im Gegenteil nach dem Überwiegen von Wasser und Eiweißkörpern eine leichte und rasche Aufnahme von allen Stoffen vermuten, welche im Wasser oder in wässerigen Lösungen der Kolloide sich leicht lösen lassen.

Sehr leicht wasserlösliche Substanzen, wie die Zuckerarten, werden von den roten Blutscheiben nicht aufgenommen.

Die roten Blutscheiben zeigen nicht nur eine große Aufnahmefähigkeit für fettverwandte Stoffe, sondern sie verweigern sogar Stoffen den Eintritt, welche in Wasser äußerst löslich sind und durch Diffusion in die konzentriertesten kolloiden Eiweißlösungen eindringen. Wie bekannt, verhindert weder feste Gelatine noch erstarrter Agar das Eindringen wasserlöslicher Substanzen. Die Diffusionsgeschwindigkeit gelöster Stoffe ist in diesen festen Gallerten kaum geringer als in reinem Wasser.

In Blutkörperchen und die meisten Zellen dagegen dringen sowohl die in Wasser so überaus löslichen Zuckerarten wie die verschiedensten leicht wasserlöslichen Salze[1] so langsam ein, daß fälschlicherweise die Annahme Platz greifen konnte, die tierischen und pflanzlichen Zellen besäßen eine Oberflächenschicht mit den Eigenschaften semipermeabler Membranen. Unter den Zuckerarten werden vor allem die Doppelzucker so langsam und in so geringer Menge von den Erythrocyten aufgenommen, daß trotz der enormen Oberfläche der fein verteilten Blutscheiben innerhalb 24 Stunden keine meßbaren Zuckermengen aus der umspülenden Flüssigkeit verschwinden.

Versuch. 10 ccm einer 10 %igen Milchzuckerlösung in destilliertem Wasser wurden versetzt mit 10 ccm Kaninchenserum, nach gründlicher

[1] Von den Salzen der Schwermetalle, welche mit Eiweiß schwerlösliche Verbindungen eingehen, soll bei dieser Betrachtung ganz abgesehen werden. *Archiv f. A. u. Ph.* 1901. Physiol. Abtlg.

Durchmischung die Lösung enteiweißt mit Essigsäure und Kochsalz. Der Gefrierpunkt der 10 %igen Milchzuckerlösung mit — 0,56° entsprach genau dem Gefrierpunkt des Kaninchenserums. Die enteiweißte Lösung ergab im Polarisationsapparate, nachdem auf 500 ccm aufgefüllt worden war, eine Rechtsdrehung von 0,60°. In der gleichen Weise wurden 10 ccm der isotonischen Milchzuckerlösung versezt mit 10 ccm Blutkörperbrei aus zentrifugiertem, defibrinierten Kaninchenblute und 24 Stunden unter häufigem Umschütteln gemischt gehalten. Am anderen Tage wurden 10 ccm der zentrifugierten Mischung durch Kochen mit einer Spur Essigsäure nach reichlichem Kochsalzzusatze enteiweißt und auf 500 ccm aufgefüllt. Es ergab sich eine Rechtsdrehung der Lösung von 1,25°, also fast genau das Doppelte der Drehung wie in dem Versuch mit der Vermischung von Milchzuckerlösung und Serum.

Selbst in 24 Stunden war also der überaus wasserlösliche Milchzucker trotz der großen Oberfläche der Erythrocyten nicht in nachweisbarer Menge aufgenommen worden. Versuche mit anderen Doppelzuckern ergeben genau das nämliche Resultat. Die Wasserlöslichkeit einer Substanz ist also kein genügender Grund für rasche Aufnahme in tierische oder pflanzliche Zellen.

Pflanzliche und tierische Zellen verhalten sich gegen Ölsäure und Milchzucker wie die roten Blutscheiben.

Da die oben beschriebenen Versuche über die Aufnahme von Ölsäure und Milchzucker an Blutscheiben angestellt worden waren, welche nur noch Zellrudimente darstellen, so bleibt noch der Nachweis zu führen, daß auch vollwertige Körperzellen der Tiere einerseits wasserunlösliche Substanzen, wie die Ölsäure, aufzunehmen imstande sind, anderseits leicht wasserlöslichen Körpern wie den Doppelzuckern die Aufnahme versagen. Für die Pflanzenzellen ist ja bereits durch die klassischen Untersuchungen von Pfeffer bekannt, dass Zuckerarten nicht oder äußerst langsam aufgenommen werden und die in letzter Zeit viel zitierten Versuche von R. H. Schmidt über die Resorption von Fettsäuren bei Pflanzen haben auch für diese die gleiche Permeabilität des Pflanzenplasmas erwiesen, wie sie den roten Blutscheiben der Säugetiere zukommt.

Auf den ersten Blick könnte es bei der leichten Resorbierbarkeit der Kohlenhydrate im Darm aussichtslos erscheinen, für alle tierischen Zellen den Nachweis des gleichen Verhaltens gegen wasserlösliche, aber sehr schwer oder gar nicht resorbierbare Substanzen, wie sie die Zuckerarten darstellen, und gegen wasserunlösliche[1], aber doch leicht resorbierbare Substanzen, wie die Ölsäure, zu führen und doch erscheint die Einheitlichkeit aller lebendigen Substanz in bezug auf die Resorption als uner-

[1] Ein geringer Grad von Wasserlöslichkeit kommt tatsächlich der Ölsäure zu, wie allen Substanzen, welche eine $\mathrm{C}<^{\mathrm{O}}_{\mathrm{OH}}$-Gruppe enthalten, der größeren Deutlichkeit der Darstellung wegen soll weiterhin diese geringe Löslichkeit in Wasser keine Berücksichtigung finden.

läßliche Forderung, wenn die bei der Resorption in Betracht kommenden Kräfte aus dem Bau des Protoplasmas heraus ihre Erklärung finden sollen.

In der Tat zeigen die folgenden Versuche, daß Körperzellen und Darmzellen bei der Resorption von Ölsäure und Milchzucker sich nicht anders verhalten wie Blutscheiben und Pflanzenzellen.

Da von PFLÜGER[1] neuerdings auf die Beobachtung von MOORE und ROCKWOOD aufmerksam gemacht wurde, daß die Galle imstande ist, Fettsäuren in wasserlösliche und damit nach seiner Anschauung erst resorbierbare Form überzuführen, konnte die Aufnahme von Fettsäuren im Darm nicht ohne weitere Vorsichtsmaßregeln als Beweis für die Protoplasmalöslichkeit der Ölsäure herangezogen werden, wohl aber gelingt es durch Einspritzen von Ölsäure in Körperhöhlen die direkte Aufnahme dieser Substanz durch ihre Giftwirkung zu demonstrieren, bei Abwesenheit jedes außerhalb der Zelle gelegenen Lösungsmittels.

Ölsäure wird von tierischen Zellen leicht resorbiert.

Bei Säugetieren bieten die Zellen der motorischen Regionen der Großhirnrinde durch die bei ihrer Reizung auftretenden Körperkrämpfe ein sehr geeignetes Objekt, um die Aufnahme giftiger Substanzen zu demonstrieren. Bestreicht man die Rindenfelder der Großhirnrinde von Kaninchen mit reiner Ölsäure, so zeigen die bald auftretenden Vergiftungen den Übertritt von Ölsäure in die Zellen der Großhirnrinde.

Versuch. Einem etwa 1500 g schweren Kaninchen werden beiderseits die motorischen Felder des Großhirns bloßgelegt und mit einem Pinsel etwa 0,3 g reine Ölsäure aufgetragen. Nach etwa 15 Minuten zeigt das Tier eine stets wachsende Unruhe. Die reflektorische Reizbarkeit ist sehr herabgesetzt und es treten bei intendierten Bewegungen Krämpfe in den hinteren Extremitäten auf. Das Tier liegt mit dyspnoischer Atmung still oder macht pendelnde und schüttelnde Bewegungen mit dem Kopfe. Nach etwa 50 Minuten treten allgemeine Körperkrämpfe auf, und das Tier verendet unter Krämpfen, nachdem es sich mit einem Schrei hoch in die Luft geworfen hatte. Das Blut des Tieres war nicht ungerinnbar geworden durch die Resorption der Ölsäure.

Es liegt ja nahe, anzunehmen, daß die Ölsäure bei Berührung mit dem wohl meist alkalischen Protoplasma oder mit der alkalischen Lymphflüssigkeit erst in Seife umgewandelt worden sei, um alsdann in wasserlöslicher Form in das Gewebe weiter einzudringen. Dieser Vermutung widerspricht aber der Befund, daß Seife auf die Großhirnrinde in Substanz aufgetragen wohl die Erregbarkeit der Zellen vernichtet, aber keine Krämpfe oder Reizerscheinungen erhennen läßt. Die Seife wirkt vielmehr sofort als Narkotikum und die Tiere gehen in tiefer Narkose ohne Krämpfe zugrunde.

[1] *Pflügers Archiv.* Bd. LXXX. S. 111.

Versuch. Einem etwa 2200 g schweren Kaninchen werden die motorischen Rindenfelder bloßgelegt und Kaliseife in Substanz aufgestrichen, welche durch Kochen von Kalilauge mit der äquivalenten Menge Ölsäure hergestellt worden war. Nach etwa 10 Minuten treten die Anzeichen der Narkose auf, ohne daß ein Exitationsstadium voraufgegangen wäre. Eine leichte Erhöhung der Reflexerregbarkeit war im Beginn der Wirkung zu konstatieren. Das Tier sitzt still und legt den Kopf mit geschlossenen Augen auf den Boden. Auf beiden Großhirnrinden ist die Erregbarkeit durch den elektrischen Strom so gut wie erloschen. Ein sekundärer Strom bei vollständig übereinandergeschobenen Rollen (ein Daniell im primären Stromkreis) löst nur noch Bewegungen des Unterkiefers, aber keine allgemeinen Körperkrämpfe mehr aus.

Kaliseife in Substanz aufgetragen bewirkt also keine Krämpfe, sondern Vernichtung der Reizbarkeit der Nervensubstanz. Diese Verschiedenheit der Giftwirkung von Seife und Ölsäure spricht wohl für eine Aufnahme der Ölsäure als solcher, obwohl nicht geleugnet werden soll, daß der Unterschied in der Reaktion ebenfalls eine Verschiedenheit der Giftwirkung zur Folge haben könnte.

Durch Verwendung des fettlöslichen Indikatorfarbstoffes Alkanna kann übrigens, wie weiter unten gezeigt werden soll, der direkte Nachweis dafür erbracht werden, daß Ölsäure als solche und nicht bloß in wasserlöslicher Form als Seife in das Protoplasma aufgenommen werden kann.

Spritzt man Kaninchen Ölsäure in die Peritonealhöhle, so gehen sie in wenigen Stunden unter den Zeichen tiefster Narkose zugrunde.

Versuch. Ein etwa 1280 g schweres Kaninchen erhält 10 g Ölsäure in die Peritonealhöhle eingespritzt. Schon nach 15 Minuten tritt Narkose ein. Das Tier liegt schlaff und ohne Bewegungen bis zu dem nach $3^1/_2$ Stunden erfolgten Tode. Die Sektion ergab, daß die Ölsäure das Peritoneum stark gereizt hatte, denn es fanden sich in der Bauchhöhle große Mengen trüber Flüssigkeit. Das Blut des Tieres gerann augenblicklich.

Ölsäure wird also rasch und reichlich aus der Peritonealhöhle resorbiert. Am überzeugendsten ließ sich aber am Froschdarm der Nachweis führen, daß Ölsäure das Protoplasma tierischer Zellen durchdringt. Färbt man nämlich Ölsäure mit dem roten Farbstoff Alkanna, so kann man mikroskopisch den Weg der roten Ölsäure verfolgen, während Seifenlösungen durch Bildung der blauen Alkaliverbindung des Alkannablaus erscheinen. Pflüger[1] hat allerdings angegeben, daß eine von ihm benutzte Glyzerinnatronseife sich mit Alkanna rot gefärbt habe, und dieser Befund war von mir auf einen eventuellen Gehalt der Seife an freier Fettsäure bezogen. Da inzwischen in einer Arbeit von Nerking[2] „Über das Lösungsvermögen

[1] A. a. O.

[2] *Pflüger's Archiv.* Bd. LXXX. H. S. 538.

von Seifen für fettlösliche Farbstoffe" der Nachweis geführt wurde, daß die beschriebene Seife freie Fettsäure nicht enthielt, so muß wohl der Glyzeringehalt die Ursache der Rotfärbung gewesen sein, da ich bei Zusammenbringen äquivalenter Mengen von Kalilauge und Ölsäure auch bei erneuter Nachuntersuchung niemals die Aufnahme von rotem Farbstoff durch die neutrale Seifenlösung erzielen konnte. Auch HENRIQUES und HANSEN[1] beschreiben nur eine Färbung ihrer Seifenlösung mit der blauen Alkaliverbindung des Alkanna, ihre Versuche stehen mit den von mir angegebenen in voller Übereinstimmung. Leider macht NERKING in der obenerwähnten Arbeit keinerlei Angaben, ob die von ihm mit besonderer Sorgfalt dargestellte reine neutrale Seife sich nicht ebenfalls blau gefärbt habe. Da die Frage nach der Blaufärbung von Seifenlösungen durch die Alkaliverbindung des Alkanna von prinzipieller Wichtigkeit ist für den Nachweis der Resorbierbarkeit von Ölsäure als solcher, welche sich mit Alkanna rot färbt, habe ich den Nachweis durch die Fütterung von Tieren zu erbringen gesucht mit Fetten, welche stark mit Alkanna gefärbt waren. In der Tat findet man die Chylusgefäße von Tieren, welche mit Alkanna gefärbten Fetten gefüttert werden, mit himmelblauem Chylus gefüllt, während der Inhalt der Darmschlingen stets eine dunkelrote Färbung seines Inhaltes aufweist, ganz gleichgültig, ob man dem Tier mit Alkanna rotgefärbte fettsäurehaltige Fette verfüttert. Diese an Katzen angestellten Versuche beweisen also, daß stets im Darm zur Zeit der Fettresorption infolge der Wirkung des fettspaltenden Fermentes ein Überschuß an freier Fettsäure vorhanden ist und daß erst in der Darmwandung die Überführung der aufgenommenen Fettsäuren in Neutralfette und Seifen stattfindet. Gleichzeitig beweist der himmelblaue Chylus aber auch von neuem die Blaufärbung seifenhaltiger Neutralfette mit Alkanna.

Um den Nachweis der Aufnahme von Ölsäure in die Darmepithelien des Frosches mit Hilfe von Alkannarot zu führen, ohne daß zur Unterstützung der Aufnahme Galle, Seifen oder Glyzerin im Darme anwesend waren, spülte ich den unterhalb der Einmündung des Gallenganges abgebundenen, an beiden Enden mit Glaskanülen versehenen Froschdarm sorgfältig mit großen Mengen RINGERscher Flüssigkeit aus, welche die Galle bedeutend besser entfernt als die neutrale physiologische Kochsalzlösung. Nach dem Ausspülen kontrollierte ich an einem 4 cm langen Stück des Darmes, ob wirklich alle Galle entfernt werden konnte. Das Kontrollstück wurde mit Sand in heißem Alkohol zerrieben, der Alkohol abgedampft, der Rückstand mit 95%igem Alkohol aufgenommen und filtriert. Das abgedampfte Filtrat mit Rohrzucker und Schwefelsäure versetzt gab negativen Ausfall der PETTENKOFERschen Reaktion, während ebenso behandelter gallehaltiger Darm schöne Rotfärbung erkennen ließ. Der ausgespülte Darm konnte also als gallefrei angesehen werden. In die

[1] *Centralbl. für Physiologie.* Bd. XIV. S. 313.

ausgespülte Darmschlinge wurde alsdann reine, mit Alkanna tiefrot gefärbte Ölsäure injiziert und 24 Stunden in Kontakt mit der Darmschleimhaut belassen. Nach 24 Stunden wurde der Froschdarm auf mehrere Stunden in 10 %ige Formalinlösung gelegt und schließlich die Ölsäure aus dem Darm mit Chloroform, welches Ölsäure und Alkanna mit gleicher Leichtigkeit löst, bis zum Verschwinden jeder Spur von Rosafärbung der auslaufenden Flüssigkeit ausgespült. Die Schleimhaut des Froschdarmes zeigt sich beim Öffnen des Darmes in jedem Falle rubinrot gefärbt, und man kann mit dem Mikroskop die Rotfärbung des Protoplasmas der Darmepithelien nachweisen. Auf Zusatz von alkalisch reagierender Seifenlösung färbt sich das Fett in den Zellen langsam blau, nach Zusatz von Osmiumsäure färben sich die Epithelien in toto schwarz[1].

Diese Versuche zeigen also, daß Ölsäure und Alkanna das Protoplasma tierischer Zellen durchdringen, ohne der Überführung in Seifen und wasserlösliche Substanzen zu bedürfen. Die Darmepithelien verhalten sich gegen mit Lezithin mischbare Substanzen genau wie die roten Blutscheiben und die Pflanzenzellen, was auf einen gemeinsamen Bau jedes lebenden Protoplasmas hinweist. Es sei hier auch darauf hingewiesen, daß es gelingt, durch die Dämpfe von Äther, Chloroform, Benzin und Petroläther Tiere von der Darmhöhle aus zu narkotisieren, alle diese fettlösenden, mit Wasser schwer oder gar nicht mischbaren Substanzen vermögen daher die wassergetränkte Darmschleimhaut zu durchdringen.

Milchzucker dringt schwer oder gar nicht in die Darmephitelzellen ein.

Viel erstaunlicher als die Aufnahme fettverwandter Substanzen muß aber die Tatsache erscheinen, daß es leicht wasserlösliche Substanzen wie den Milchzucker gibt, welche im Darm nur in minimalen Mengen unter bestimmten Bedingungen aufgenommen werden, trotzdem der Milchzucker leicht in die konzentriertesten Gallerte durch Diffusion eindringen kann. Diese Tatsache macht, wie zugegeben werden muß, bei oberflächlicher Betrachtung den Eindruck eines Wahlvermögens der lebendigen Substanz, da ein Grund für die Nichtresorbierbarkeit des Milchzuckers bei der starken Resorption anderer Kohlenhydrate im Darm nicht leicht anzugeben ist.

Die von Weinland[2] zuerst näher untersuchte Resistenz des Milchzuckers gegen Resorption im Darm von erwachsenen Kaninchen, welchen ein milchzuckerspaltendes Ferment, wie ebenfalls Weinland fand, fehlt, ließ sich sowohl am unversehrten Darm nachweisen, wie auch an Därmen, deren Ephitel durch Fluornatrium gelähmt oder getötet war. Die Tat-

[1] Um dem Einwand zu begegnen, daß nicht die Ölsäure, sondern nur der Alkannafarbstoff in die Zellen eingedrungen sein könne, injizierte ich Fröschen Gemenge von Paraffinum liquidum und Alkanna in den Darm unter Beobachtung aller oben angegebenen Kautelen. Die Aufnahme des Alkanna aus dem Paraffin war stets so viel schwächer, obwohl nachweisbar, daß der Übertritt von Ölsäure bewiesen erscheint.

[2] Weinland, *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XXXVIII, S. 16. Bd. XI. S. 386.

sache, daß auch der tote Darm die Diffusion des Milchzuckers verhindert, zeigt wohl am deutlichsten, daß das Nichteindringen des Milchzuckers nicht auf einem Wahlvermögen der lebendigen Zellen beruhen kann, sondern in dem Bau des lebenden und toten Protoplasmas begründet sein muß. Zunächst seien hier die ausgeführten Versuche über die Aufnahme des Milchzuckers im Darm mitgeteilt.

Versuch. Einem 2200 g schweren Kaninchen wurden 50 ccm einer 10%igen (also mit dem Blutserum isotonischen) Milchzuckerlösung in eine an beiden Enden abgebundene Darmschlinge von etwa 2 m Länge injiziert. Vor der Injektion war die Schlinge zur Entfernung der Galle mit körperwarmer RINGER'scher Lösung ausgespült worden. Nach 6stündiger Verweildauer im Darm wird die Lösung aus der Schlinge abgelassen, und die Schlinge zwei Mal mit 1%iger körperwarmer Kochsalzlösung nachgespült. Der Darminhalt wird nach Kochsalzzusatz und Ansäuren mit Essigsäure durch Kochen enteiweißt und auf 220 ccm aufgefüllt. Die Polarisation der klaren Lösung ergab eine Rechtsdrehung von 2,1°, während die gleiche Menge von Ausgangslösung auf 220 ccm aufgefüllt eine Drehung von 2,3° nach rechts ergeben hatte. Innerhalb 6 Stunden war also nur äußerst wenig Milchzucker im Darm des erwachsenen Kaninchens resorbiert worden. Dieses Resultat, welches mit den von WEINLAND erhaltenen übereinstimmt, änderte sich nicht, als durch Fluornatriumzusatz die Lebenstätigkeit der Darmepithelien ausgeschaltet wurde.

Versuch. Ein 1850 g schweres Kaninchen erhielt in der oben beschriebenen Weise 50 ccm einer 10%igen Milchzuckerlösung in eine 2 m lange Dünndarmschlinge injiziert, mit einem Zusatz von 0,7 g Fluornatrium. Nach 24stündiger Verweildauer ergab die Polarisation der enteiweißten Lösung, verglichen mit dem gleichen Volum der Ausgangslösung, einen Verlust von nur 10% das Milchzuckers.

Also auch im toten Darm verschwindet nur ein geringer Bruchteil des eingeführten Milchzuckers. Versuche über die Resorption von Milchzucker im Darm erwachsener Katzen in der beschriebenen Weise angestellt, ergaben sogar in einem Falle, daß überhaupt nichts aus der eingeführten Milchzuckerlösung resorbiert worden war.

Ganz andere Resultate als im toten oder lebenden Darm erhält man, wenn man Milchzuckerlösungen gegen Gelatine diffundieren läßt. Wegen der enormen inneren Oberfläche des Tierdarmes wurde die Diffusionszeit der Milchzuckerlösungen auf 48 Stunden verlängert, da trotz dieser Verlängerung die Verhältnisse im Darm für Diffusion günstiger liegen als im Dialysator.

Versuch. Zu einer 0,92%igen Kochsalzlösung wurden 30% Gelatine und 1,4% NaFl gefügt und die Lösung im Wasserbade bis zur Homogenität erwärmt. In diese 30%ige Gelatine tauchte ein mit Pergamentpapier überzogener Dialysator, in welchem sich 5 g Milchzucker und 0,5 g

Fluornatrium (zur Verhinderung der Fäulnis) und 60 ccm Wasser befanden. Nach 48stündiger Diffusion im Wärmeschrank bei 30° wurden durch Polarisation der im Dialysator noch vorhandenen Milchzuckerlösung nur 1,48 g von den ursprünglich vorhandenen 5 g wiedergefunden. Der größte Teil des Milchzuckers war also durch Diffusion in die 30%ige Gelatine eingedrungen.

Dieser Versuch beweist deutlich, daß wir weder die lebende noch die tote Darmwand in bezug auf Diffusionsverhältnisse mit einer Membran vergleichen dürfen, welche aus wasserlöslichen Kolloiden und salzhaltigem Wasser zusammengesetzt ist; jedes untersuchte tierische und pflanzliche Protoplasma zeigte vielmehr in den obenerwähnten Versuchen Affinität zu fettlösenden Stoffen und eine große, wenn auch nicht ganz absolute, Impermeabilität für eine so leicht wasserlösliche Substanz, wie der Milchzucker sie darstellt. Daß auch die anderen Zuckerarten in Protoplasma äußerst langsam eindringen, dafür sprechen die Versuche über die Permeabilität der roten Blutscheiben und der Pflanzenzellen gegen Rohrzucker und Traubenzucker. Auch diese Zuckerarten werden vom Protoplasma, wenn überhaupt, nur äußerst langsam aufgenommen.

Der Bau des Protoplasmas.

Die Erscheinungen bei der Aufnahme und bei der Aufnahmeverweigerung in molekularer Nähe von Protoplasma befindlicher Stoffe verlieren viel von ihrem befremdlichen Charakter, wenn man die Vorstellungen akzeptiert, wie sie Bütschli auf Grund mikroskopischer Analyse und experimenteller Untersuchungen von dem Bau des Protoplasmas entwickelt hat. Denken wir uns das Protoplasma als ein schaumartiges Wabenwerk lezithinartiger Substanz, deren Hohlräume von einer kolloidhaltigen wässerigen Lösung erfüllt sind, so wird ein solches Gebilde bei ganz geringer Masse der Wabenwände, wie sie in mikroskopischen Schnitten zur Anschauung gebracht werden kann, das gleiche Verhalten gegen fettverwandte Substanzen (wie Äther, Chloroform, Ölsäure usw.) zeigen müssen, wie die lebendige Substanz, d. h. es wird trotz seines prozentisch geringen Fettgehaltes und anderseits trotz des Überwiegens von Wasser und Eiweiß, wasserlöslichen Substanzen nur äußerst langsam den Eintritt gestatten. In bezug auf den Austritt und Eintritt von Wasser in Lösungen von verschiedenem osmotischen Druck wird ein solcher Schaum sogar genau die Verhältnisse zeigen müssen, wie sie an Pflanzenzellen und Blutscheiben beobachtet worden sind. Bütschli hat bereits zeigen können, daß Schäume, wie sie entstehen, wenn man Öl mit Soda verrieben in Wasser quellen läßt, eine Struktur annehmen und tagelang andauernde Strömungen im Innern zeigen, welche bei tausendfacher Vergrößerung von Protoplasmastruktur und Protoplasmaströmung selbst für den Kenner schwer zu unterscheiden sind, und es gelingt durch von ihm angegebene geeignete Fixations- und Färbemethoden,

die Wände der supponierten Hohlräume in jedem Protoplasma sichtbar zu machen. Wenn nun auch eine am fixierten Objekt gefundene Struktur niemals einen sicheren Beweis abgeben kann für den Bau der lebendigen Substanz wegen der Möglichkeit der Entstehung von Gerinnungsstrukturen, so sprechen die Versuche über die Permeabilität der lebenden Zellen um so mehr für die Richtigkeit der von BÜTSCHLI aufgestellten Hypothese von dem Bau des Protoplasmas.

Es leuchtet ohne weiteres ein, eine wie hohe Selbständigkeit und Unabhängigkeit von der Umgebung in bezug auf Zusammensetzung ein feiner Schaum durch die Abwechselung von fettartigen und wässerigen Schichten erhalten muß: erst in außerordentlich langen Zeiträumen wird eine im umgebenden Wasser gelöste Substanz ihren Einfluß geltend machen können. Viel schneller als durch in Wasser gelöste Substanzen müßte das Gefüge eines solchen Schaumes durch fettlösende Substanzen angegriffen werden, wie sie allerdings in der Natur in der Umgebung von Tieren und Pflanzen nicht vorkommen, und wir finden in der Tat, daß die Fettlösungsmittel ganz allgemeine Protoplasmagifte vorstellen, welche Protoplasma jeder Herkunft mit derselben Sicherheit abtöten, wie jedes eiweißfällende Mittel in genügender Konzentration das Leben jeder organisierten Substanz vernichten muß.

Die Ähnlichkeit der organisierten Materie mit fettverwandten Substanzen in physikalischer und chemischer Hinsicht ist schon mehrfach bemerkt worden, so wies z. B. HANS MEYER[1] darauf hin, daß alle fettlösenden Stoffe wegen ihres Eindringens in die Großhirnzellen narkotisch wirken müssen und JENSEN[2] machte darauf aufmerksam, daß dem Plasma eine Oberflächenspannung wie einer fettartigen Substanz zukommen müsse.

Für die Resorptionsvorgänge im Darm müssen wir aus dieser Anschauung über den Bau des Protoplamas heraus schließen, daß Wasserlöslichkeit und Protoplasmalöslichkeit nicht identische Begriffe sind, wie ja auch aus dem Verhalten der Darmzellen gegen Ölsäure und Milchzucker hervorgeht, und wir dürfen wohl aus den Versuchen folgen, daß ein Stoff, um gut resorbierbar zu werden, nicht der Überführung in wasserlösliche, sondern in protoplasmalösliche Form bedarf. Es soll nicht geleugnet werden, daß auch alle wasserlöslichen Substanzen von kleinem Molekulargewicht, wenn auch äußerst langsam, resorbiert werden.

Ganz rätselhaft erscheint dagegen die leichte Resorbierbarkeit mancher Kohlenhydrate im Darm, welche anscheinend überhaupt keiner Erklärung bedurfte, solange man jede wasserlösliche Substanz als leicht resorbierbar ansah. Warum wird Milchzucker bei Abwesenheit von spaltendem Ferment nicht resorbiert, sondern wirkt wie ein Abführmittel? Welche Affinitäten im Protoplasma der Darmzellen vermitteln die Aufnahme von Trauben-

[1] *Zeitschrift f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie.* Bd. XLII. S. 109.

[2] Über den Aggregatzustand der lebendigen Substanz. *Pflügers Archiv.* Bd. LXXX. S. 196.

zucker, der in Blutscheiben und Pflanzenzellen so äußerst langsam eindringt, oder gelangt der Traubenzucker gar nicht in die Darmzellen hinein, und wird er zwischen den Zellen in die Körpersäfte aufgenommen? Ist Traubenzucker vielleicht nur in der Form von Jekorin, wie er im Blute vorkommt, also in fettlöslicher Form, resorbierbar? Diese und noch viele andere Fragen in betreff der Darmresorption harren noch ihrer Erledigung, nachdem einmal erkannt ist, daß die Wasserlöslichkeit einer Substanz für ihre Aufnahme im Protoplasma nicht entscheidend ist. Die Tatsache, daß fast alle wasserlöslichen Substanzen bei ausschließlicher Darreichung als Abführmittel wirken, wie Peptonlösungen, Zuckerlösungen, Salzlösungen, ist ein ernster Hinweis darauf, daß die Resorption der Spaltungsendprodukte der Nahrungsmittel ein viel komplizierterer Vorgang ist, als man bisher angenommen hatte. Für eine dauernde Erhaltung ergiebiger Resorption scheint die gleichzeitige Anwesenheit mindestens zweier verschiedener Stoffgruppen im Darmlumen unumgängliche Voraussetzung zu sein.

Zusammenfassung der Resultate.

1. Ölsäure, obwohl so gut wie gar nicht wasserlöslich, ist doch protoplasmalöslich, da Blutscheiben, Großhirnrindenzellen und Darmepithelien Ölsäure resorbieren bei Abwesenheit jedes extrazellulären Lösungsmittels.

2. Milchzucker, obwohl sehr wasserlöslich, ist so gut wie gar nicht protoplasmalöslich, da er nur in sehr geringer Menge von Blutscheiben, Pflanzenzellen und Darmepithelien aufgenommen wird.

3. Einige der bei der Resorption der Nahrung in Betracht kommenden Kräfte werden verständlich durch die Auffassung des Protoplasmas als eines schaumartigen Gebildes, dessen dünne Wabenwände aus lezithinartiger Masse bestehen, während der Inhalt von kolloiden, wässerigen Lösungen gebildet wird.

4. Der Modus der Resorption der Kohlenhydrate im Darm bedarf noch weiterer Aufklärung wegen der nachgewiesenen Impermeabilität der Plasmagrenzschichten für die meisten Zuckerarten.

Uber die Stellung der Physiologie innerhalb des Gesamtgebietes der Naturwissenschaften[1].

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

Die Betrachtung des Verhältnisses einer Wissenschaft zu ihren Nachbar- und Schwesterwissenschaften kann uns einen zweifachen Nutzen gewähren, indem wir einmal das Geleistete historisch überschauend, die heute vorliegenden Resultate dieser Wissenschaft mit denen der Nachbargebiete vergleichen können, dann aber auch, indem wir einen Ausblick gewinnen auf die Probleme und Fragen, welche auf diesem Gebiete noch der Erledigung harren, und einen Maßstab für die Beurteilung erhalten, wie weit der idealen Forderung, welche in dem Namen einer jeder Wissenschaft in nuce enthalten ist, durch die heute vorliegenden Forschungsresultate genug getan ist. Für eine solche Betrachtung ist die Physiologie unter allen Wissenschaften das geeignetste Objekt, denn in keiner Wissenschaft sind die Meinungen über die natürlichen Grenzen des Gebietes so weit auseinandergegangen, keine Wissenschaft ist in gleichem Grade in ihren Leistungen durch mißverständliche Auffassung ihrer Ziele und Aufgaben gehemmt worden, wie die Physiologie, und keine erfährt noch heute eine so wechselnde Beurteilung ihrer Resultate und Ziele. Binden wir uns zum Beweise dieser Behauptung an die Definition von Physiologie, welche im Anfange des vorigen Jahrhunderts gegeben wurde, so wären wir nicht imstande, die Stellung der Physiologie innerhalb des Gesamtgebietes der Naturwissenschaften zu besprechen, da die ersten Meister der Physiologie bis zu Johannes Müller die gesamten Naturwissenschaften nur als einen kleinen Teil der Physiologie ansahen, welche damals auch die Theologie und Philosophie in ihr gewaltiges Gebiet mit einbezogen hatte. Es dauerte diese denkbar weiteste Auffassung von den Zielen und Aufgaben der Physiologie, welche in ihren Leistungen noch in den Kinderschuhen steckte, allerdings nur kurze Zeit, und wenige Jahre nach dem Tode von Johannes Müller trat jene Entfremdung zwischen Philosophie und Naturwissenschaften ein, die heute noch auf einen befriedigenden Ausgleich harrt. Trotzdem müssen wir uns mit jener ältesten Auffassung von Physiologie vertraut machen, da einer der gefährlichsten Feinde des Fortschrittes in der physiologischen Wissenschaft, der später genauer zu

[1] Vorgetragen den 24. Mai 1901 in Berlin als Antrittsvorlesung nach der Habilitation für Physiologie.

charakterisierende Neovitalismus, bemüht ist, unter Wiederaufnahme der von DU BOIS-REYMOND allzu schroff abgebrochenen Beziehungen zwischen Physiologie und Philosophie aus jener ältesten Auffassung heraus, die inzwischen von der Physiologie errungenen gewaltigen Erfolge herabzusetzen. Lassen wir als Vertreter der denkbar weitesten Auffassung von Physiologie KARL FRIEDRICH BURDACH sprechen. Er sagt: „Die Aufgabe der Physiologie ist es, die Wesenheit vollständig und in ihrem ganzen Umfange, mithin das Psychische wie das Körperliche, und zwar sowohl nach der Erscheinungsweise als nach dem Grunde zum Gegenstand zu haben, also Empirie und Theorie zu vereinen. Physis, Natur, drückt die Einheit der einzelnen Wesenheit und der gesamten Wirklichkeit aus. Dies deutet darauf hin, daß die Wesenheit eines Dinges nur im Ganzen der Wirklichkeit wurzelt und nur darin vollständig erkannt wird. Also muß die Physiologie, um zur Erkenntnis des Menschen zu gelangen, die ganze Natur anschauen und die Welterscheinungen betrachten. Die Physiologie ist demnach der Gipfel aller Naturwissenschaft, der Einheitspunkt der Erkenntnis aller Wirklichkeit. Da endlich Natur die Einheit der Welt und ihres Grundes ausdrückt, so muß auch die Physiologie in dem Zusammenhange der Welterscheinungen den unendlichen Grund derselben erkennen und zur Anschauung des unbedingten Seins sich erheben, sie muß erfahrungsmäßige Kenntnis Gottes oder natürliche Theologie werden.“ Schälen wir aus der scholastischen Hülle den Kern der Anschauungen dieses Physiologen, so umfaßt also nach seiner Meinung die Physiologie nicht nur die gesamten Naturwissenschaften, sondern auch Theologie, Philosophie und Psychologie sind nur als Hilfswissenschaften der Physiologie anzusehen.

Mit tiefer Wehmut muß es uns erfüllen, daß eine so großartige Auffassung von der Einheitlichkeit und inneren Zusammengehörigkeit aller Wissenschaften sich als ganz ungeeignet erwies, den Ausbau der Wissenschaft im einzelnen zu fördern. Die Auswüchse der Naturphilosophie führten in kurzer Zeit zu einer reinlichen Scheidung zwischen den Naturwissenschaften und den übrigen Geisteswissenschaften, und beiden Teilen gereichte diese Trennung anfangs zu großem Vorteil. Ganz anders lauteten in dieser späteren Periode die Definitionen für „Physiologie“, welche nach Aufgabe ihres Anspruches die Zusammenfassung aller Geisteswissenschaften zu sein, ihren Platz innerhalb der Naturwissenschaften zugewiesen bekam. Die Physiologie ist die Lehre von den Vorgängen, welche an den lebendigen Wesen beobachtet werden, lehrte DU BOIS-REYMOND, und noch enger umgrenzte LUDWIG ihr Feld, indem er es als die Aufgabe der Physiologie hinstellte, die Leistungen des Tierleibes festzustellen und sie aus den elementaren Bedingungen desselben mit Notwendigkeit herzuleiten. In jener Zeit, in der ein beispielloser Aufschwung die weise Selbstbeschränkung der Forscher auf ein enger begrenztes Gebiet belohnte, war die Stellung der Physiologie zu den anderen Naturwissenschaften, in deren

Reihe sie eingetreten war, eine klar abzugrenzende. Sie sah es als ihre Aufgabe an, die Verrichtungen des Tierleibes auf die allgemeinen Naturgesetze, also schließlich auf die Grundgesetze der Mechanik zurückzuführen. Physik und Chemie wurden die Grundpfeiler der physiologischen Vorbildung, und als eine stattliche Reihe von Erfolgen die Brauchbarkeit der Anwendung physikalischer und chemischer Methoden erwiesen hatte, wurde die Physiologie wohl auch schlechthin als auf Organismen angewandte Physik und Chemie aufgefaßt. Die Beziehungen der Physiologie zu den beschreibenden Naturwissenschaften waren damals recht lockere. Nur die menschliche Anatomie wurde eifrig gepflegt und unterstützt in wesentlicher Weise die physiologische Durchforschung der Organe und ihrer Verrichtungen. Zoologie und Botanik, befruchtet von DARWINS unsterblichem Werk über die Entstehung der Arten, bauten sich ihr eigenes Reich und verloren allmählich die enge Fühlung, welche sie mit der Physiologie in den ersten Zeiten ihrer Entwicklung gehabt hatten. Auch die Entwicklungsgeschichte folgte der damaligen Arbeitsmethode der Zoologie, welche als ihre Mutterwissenschaft angesehen werden konnte, und beschränkte sich auf die morphologische Vergleichung der frühen Entwicklungsstadien von Tieren und Pflanzen, ohne die physiologische Funktion der untersuchten Organe in ihren Arbeitsbereich zu ziehen. Desto inniger war zu dieser Zeit die Verknüpfung der Physiologie mit der Medizin, welche erst durch die Aufnahme der physiologischen Forschungsresultate in die Reihe der angewandten Naturwissenschaften eintrat. Die enge Verbindung dieser beiden Disziplinen gereichte beiden gleichmäßig zum Vorteil. Ermöglichte die Physiologie dem Arzte die Diagnose der Krankheiten, und gab sie ihm die Gesichtspunkte für sein therapeutisches Handeln, so bot dieser ihr dafür in dem nun wissenschaftlich beobachteten Krankenmateriale reiche Gelegenheit zur Erweiterung seiner Kenntnisse über die Verrichtungen der verschiedensten Organe. Denn der Mensch und die ihm nahestehenden Tiere waren das vorzüglichste Beobachtungsmaterial der Physiologen. Im Laufe weniger Jahrzehnte erlangte die Physiologie die Kenntnis von der Funktion der Mehrzahl der Organe des Menschen und der höheren Tiere, schuf sie die Methoden zur quantitativen Erforschung des Stoff- und Kraftwechsels der Organismen, deren wir uns noch heute bedienen, und, wie um von ihrem Überfluß auch den Nachbarwissenschaften etwas zugute kommen zu lassen, förderte die Arbeiten von Physiologen, Physik und Chemie, Mechanik und Energetik in wesentlichen Punkten. Die Philosophie konnte nach ihrer Loslösung von den Naturwissenschaften keinen schädigenden Einfluß auf die aufstrebende Physiologie mehr ausüben.

Betrachten wir dagegen die heutige Stellung der Physiologie innerhalb des Gesamtgebietes der Naturwissenschaften, so müssen wir eine beträchtliche Verschiebung der eben geschilderten Verhältnisse konstatieren. Die Zahl der Tochterwissenschaften der Physiologie, welche sich die Behand-

lung spezieller Probleme der Physiologie zur Aufgabe gesetzt haben, ist jetzt eine recht große und noch stetig im Wachsen begriffene. Nach Durchforschung der morphologischen Seite ihrer Aufgabe sind vergleichende Anatomie und Zoologie, Botanik und Entwicklungsgeschichte zu Zweigen der Physiologie geworden, welche an Reichhaltigkeit der Resultate die spezielle Organphysiologie des Menschen und der höheren Tiere fast erreicht haben, und sie in nächster Zukunft infolge des größeren Umfanges ihres Gebietes mit Notwendigkeit überflügeln müssen. Pharmakologie und Pathologie, Bakteriologie und Hygiene haben einen großen Teil des Arbeitsgebietes besetzt, welches früher der speziellen Physiologie vorbehalten war. Mit Notwendigkeit muß in nicht allzulanger Zeit die spezielle Physiologie des Menschen in der Zoologie aufgehen, von der sie ja nur einen natürlichen Bestandteil bildet. Für die physiologische Forschung der Gegenwart ist nun dies Anwachsen der biologischen Sonderdisziplinen durchaus nicht nur von Vorteil gewesen. Noch immer bildet die spezielle Physiologie die Zentralstelle für die Kenntnis von den Lebensvorgängen, welche die von den Sondergebieten erworbenen Kenntnisse zu einem einheitlichen und möglichst vollständigen Bild vom Leben und seinen verschiedenartigen Äußerungen zusammenzufassen bemüht ist. Es ist nicht zu verkennen, daß die verschiedensten Umstände sich heute vereinen, um ihr diese Tätigkeit zu erschweren oder unmöglich zu machen. Bedingt die große Zahl von Sondergebieten, auf welchen mit Erfolg physiologische Fragen in Angriff genommen werden und die stets wachsende Zahl von Forschern innerhalb der einzelnen Disziplinen allein schon ein Anschwellen der Literatur, welches geeignet ist, die Übersicht über das bisher Geleistete zu erschweren und die Punkte zu verschleiern, an denen die physiologische Forschung mit Erfolg einzusetzen hatte, so kommt für den Physiologen noch als doppelnd erschwerend hinzu, daß die einst so segensreiche innige Verknüpfung der Physiologie mit der Medizin in unserer Zeit beginnt, immer stärker ihre Schattenseiten hervorzukehren. Zu der fast unübersehbaren Zahl von Fachblättern der einzelnen biologischen Disziplinen gesellt sich die noch viel größere Zahl medizinischer Zeitschriften, in denen wichtige von Ärzten gewonnene Ergebnisse physiologischer Forschung veröffentlicht werden, und droht den auf das Ganze der Lebensvorgänge gerichteten Blick des Physiologen auf unwesentliche, nur für die Medizin wichtige Einzelprobleme abzulenken und durch die oft unvollständige Bearbeitung der zu einem bestimmten Dienst für die praktische Heilkunde unternommenen Untersuchung zu unfruchtbarer Nachuntersuchung und Sicherstellung der beobachteten biologisch interessanten Resultate zu veranlassen. Damit an Schädigung der physiologischen Forschung sich noch nicht begnügend, übernimmt die Medizin die Ausbildung derjenigen Forscher, welche sich dem Studium der Physiologie zuwenden wollen, und entzieht ihnen kostbare Jahre, welche dem Studium der Natur-

wissenschaften gewidmet sein müßten, in so gut wie nutzloser Vorbereitung für die Ausübung der praktischen Heilkunde. Unterdessen gestalten sich die Beziehungen der Physiologie zu allen Naturwissenschaften von Tag zu Tag inniger, je schärfer die Fortschritte der Wissenschaft auf einheitliche und zusammenfassende Betrachtung der Vorgänge in der belebten und unbelebten Natur hinweisen. Auf dem Grenzgebiete von Physik und Chemie ist in der physikalischen Chemie ein neuer Zweig der Naturwissenschaften entstanden und zur Blüte gelangt, und verlangt Berücksichtigung von seiten des Physiologen. Die physikalische Chemie macht zugleich das Studium der höheren Mathematik zu einem nunmehr unentbehrlichen Hifsmittel der physiologischen Forschung. Botanik und Zoologie, Entwicklungsgeschichte und Entwicklungsmechanik, Chemie, Physik und physikalische Chemie verlangen von dem Physiologen nicht bloß gekannt, sondern vollständig erfaßt und durchdrungen zu sein, wenn die Einheitlichkeit und Kontinuität der physiologischen Forschung, die jetzt an den verschiedensten Punkten bedroht erscheint, nicht völlig verloren gehen soll.

In den eben genannten Faktoren, welche am Werke sind, die führende Stellung der Physiologie innerhalb der Naturwissenschaften zu untergraben, gesellen sich nun noch zwei innerhalb der Physiologie entstandene Richtungen, die sich bemühen, zu erschüttern, was den äußeren Widerwärtigkeiten bisher Trotz geboten hat. Es sind dies der wissenschaftliche Pessimismus und der schon eingangs erwähnte Neovitalismus. Beide führen von entgegengesetzten Voraussetzungen ausgehend zu demselben Resultat. Der Pessimismus, welcher — die Physiologie als Lehre von den Verrichtungen der menschlichen Organe auffassend — durch die gewaltigen Leistungen der großen Begründer der Physiologie ihre Aufgabe im wesentlichen erfüllt sieht und der heutigen Generation nur eine wenig Erfolg versprechende, karge Nachlese auf dem erschöpften Boden dieser Wissenschaft in Aussicht stellt, und der Neovitalismus, die Folge einer allzu weit getriebenen Trennung zwischen Philosophie und Naturwissenschaft, der im Gegenteil nicht nur keine der wesentlichen Fragen der Physiologie als gelöst ansieht, sondern auch die Möglichkeit der Lösung physiologischer Probleme in nächster Zukunft ableugnet. Beobachtet der Naturforscher neue Tatsachen der Bewegung, der Fortpflanzung, der Ernährung an lebendigen Organismen, so sucht der Neovitalist diese Ergebnisse als relativ wertlos hinzustellen, da der Naturforscher über die Aktivität, die Seele, die Empfindungen und Gefühle dieser Wesen keine Aufschlüsse geben könne. Es leuchtet ohne weiteres ein, wie sehr solche Richtungen, die eine ausführlichere Widerlegung verdienen als in dem engen Rahmen einer Vorlesung gegeben werden kann, geeignet sind, die Arbeitszuversicht der Forscher zu hemmen, den Zuzug neuer Kräfte fernzuhalten und die Meinung derer zu bestärken, welche die Physiologie als einen vorläufig so gut wie abgeschlossenen, nicht mehr recht entwicklungsfähigen Zweig der Naturwissenschaften ansehen wollen.

Betrachten wir nun alle erwähnten Faktoren genauer, welche sich heute der physiologischen Forschung in den Weg zu stellen versuchen, so scheint keiner derselben unüberwindlich, keiner derselben geeignet, der Physiologie die führende Stellung innerhalb der Naturwissenschaften, die ihr nicht allein der Ausdehnung ihres Gebietes wegen zukommt, zu rauben. Die Ergebnisse der hoffentlich noch immer zahlreicher aufschießenden Tochterwissenschaften der Physiologie werden bei genügend universeller naturwissenschaftlicher Vorbildung der Forscher der Lehre vom Leben sogleich zugute kommen. Die Überfülle an Literatur mit Notwendigkeit zu einer Organisation der Veröffentlichungen führen, welcher jedem Beitrag sogleich bei Erscheinen die entsprechende Verwertung und Verbreitung sichert. Durch Inangriffnahme der wichtigsten Lebensprobleme wird die Physiologie wie bisher so auch in Zukunft beweisen, daß sie ihre Hauptaufgaben noch nicht als gelöst ansieht, sondern daß die größten und schwierigsten Probleme noch der Erledigung harren. Ich erinnere nur an die Gebiete der tierischen und pflanzlichen Elektrizität, an das gewaltige Gebiet der Fermente und ihrer Wirkungen und an die Fragen nach dem Aufbau und der Zusammensetzung der lebendigen Substanz, um zu zeigen, welche Ziele und Aufgaben die heutige Philosophie beschäftigen. Der Neovitalismus endlich wird auf dem Gebiet der Physiologie ein gedeihliches Arbeitsfeld finden und damit aus dem Bereich der Naturwissenschaften im engeren Sinne, welche sich mit der Gesetzmäßigkeit der Erscheinungen befassen, übergehen in den Bereich der Philosophie oder der Lehre von der Gesetzmäßigkeit der Begriffe und Empfindungen. Dann werden bei der innigen und unlösbaren Verknüpfung aller Wissenschaft die von ihm gestellten Fragen die biologischen Wissenschaften nicht mehr hemmen, sondern die auf dem Gebiet der Philosophie errungenen Ergebnisse die physiologische Forschung in in wirksamer Weise ergänzen und vervollständigen.

Wenn die Physiologie sich nicht in Verfolgung von Einzelproblemen verliert, sondern diese den Spezialdisziplinen überläßt und die Erforschung der allen Lebewesen gemeinsamen Eigenschaften als ihre Hauptaufgabe ansieht, wird keine der Naturwissenschaften ihr die Stellung, welche bereits die ältesten Naturforscher ihr angewiesen hatten, als Schlußstein und Krönung des Gesamtgebietes der Naturwissenschaften streitig machen können. Denn in der Lehre vom Leben und seinen Äußerungen laufen die Aufgaben und Ziele aller Naturwissenschaften als in ihrem natürlichen Knotenpunkte zusammen.

Über die Resorption wasserunlöslicher Substanzen.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

Die Ölsäure löst, wie in einer früheren Abhandlung gezeigt worden war, in Kochsalzlösung suspendierte rote Blutkörperchen auf, tötet, in die Peritonealhöhle gebracht, Kaninchen in wenigen Stunden, dringt bei Abwesenheit von Galle oder Darmsaft in die Darmepithelien ein und kann dort durch Osmiumsäure nachgewiesen werden, erzeugt bei Einspritzen in den Duralsack von Kaninchen die stärksten Krämpfe und tötet in kurzer Zeit die Tiere, und kann, mit Sudan oder Alkanna gefärbt, in dunkelroten Tröpfchen im Zellplasma nachgewiesen werden. In diesem Verhalten der Ölsäure glaubte ich einen sicheren Beweis zu sehen für die Resorption wasserunlöslicher Substanz und wies darauf hin, daß bei Annahme der BÜTSCHLIschen Vorstellungen vom Bau des Protoplasmas wir es begreiflich finden müssen, daß trotz des prozentisch geringen Fettgehaltes der lebendigen Substanz nur solche Stoffe rasch in das Protoplasma eindringen, welche in Fetten löslich sind.

Kurze Zeit nach der Veröffentlichung des ersten Teiles meiner Arbeit „Über die bei der Resorption der Nahrung in Betracht kommenden Kräfte"[1], in welcher der Mechanismus der Aufnahme der Fette und ihrer Spaltungsprodukte ausführlich auseinandergesetzt worden war, erschien die Abhandlung von OVERTON[2], in welcher ebenfalls das Lösungsvermögen von resorbierbaren Substanzen in Fett (den Lipoiden OVERTONS) als maßgebend für ihre Aufnahme in den Protoplasten hingestellt wurde und darüber hinaus aus einer Reihe von Stoffen bewiesen werden konnte, daß der Teilungsquotient zwischen fettartigen Stoffen und Wasser für die Schnelligkeit und den Umfang der Resorption fettlöslicher Substanzen maßgebend sei. Die Befunde von OVERTON boten also eine neue Stütze für die von mir gegebene Erklärung vom Zustandekommen der Aufnahme der Fette und ihrer Spaltungsprodukte.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wendet sich HÖBER[3] gegen die von mir erbrachten Beweise für die Aufnahme der Ölsäure in den Protoplasten und kann in den von mir beschriebenen Versuchen weder einen Beweis für die Aufnahme wasserunlöslicher Substanz noch für das vitale

[1] *Engelmanns Archiv.* 1900. S. 217.
[2] *Studien über die Narkose.* Jena. 1901. Fischers Verlag.
[3] Ueber Resorption im Darm. *Pflügers Archiv.* Bd. 86. S. 211. 1901.

Durchdringungsvermögen durch Darmepithel erblicken, da die Ölsäure den Darm enorm schädige. Ich glaube, daß ein besserer Beweis für die erfolgte Aufnahme einer Fettsubstanz als die Demonstration gefärbter, durch Osmiumsäure sich schwärzender Tröpfchen nur in der Giftwirkung und Zerstörung von Zellen bei Berührung mit einem solchen Stoffe erblickt werden kann. Mir ist unverständlich, wie Höber sich die Giftwirkung auf das Protoplasma und die Auflösung desselben denkt bei einer Substanz, von der es ihm unwahrscheinlich ist, daß sie die wasserfeuchte Oberfläche der Zellen auch nur zu benetzen imstande sei. Neutrale Öle besitzen im Gegensatz zur Ölsäure eine äußerst geringe Löslichkeit in Protoplasma, üben aber gerade deshalb auch keine Giftwirkung aus.

Ebenso hinfällig erscheint der zweite Einwand Höbers, daß die ausgebreiteten Krämpfe nach Aufbringung von Ölsäure auf die Hirnrinde nichts mit der Permeabilität zu tun hätten, da andere Substanzen, von denen Höber behauptet, daß sie zunächst nicht eindringen, ebenfalls Krämpfe erzeugen. Aus der Arbeit von Landois[1], welche Höber zitiert, geht aber hervor, daß nicht das mechanische Aufbringen pulverförmiger Substanzen noch die wasseranziehende Kraft derselben die Krämpfe erzeugt, sondern daß gerade die chemische Konstitution für die Krampferzeugung maßgebend ist. Letzteres ist natürlich nur möglich, wenn die Substanzen in den tierischen Säften und Geweben in Lösung gehen, und somit bietet die Arbeit von Landois einen erneuten Beweis, daß das in Wasser so außerordentlich schwer lösliche Uratsediment leicht in der lebendigen Substanz sich löst.

Ein dritter Einwand von Höber wendet sich gegen die von mir vertretene Anschauung, daß die Aufnahme der Kohlenhydrate wegen der nachgewiesenen Impermeabilität des Plasmas gegen die Hexosen noch der Aufklärung bedürfe. Nach Höber ist das Problem dadurch gelöst, daß man sich die Kohlenhydrate im Darm nur interepithelial übergehend denkt. Diese Auffassung verschiebt aber nur das Problem von der Darmfläche auf die anderen Körperzellen, von denen Höber selber annimmt, daß sie dieselbe Resorptionsfähigkeit besitzen wie die Darmepithelien. Wäre sie richtig, so würde der ganze Kohlenhydrat-Stoffwechsel inklusive Verbrennung und Glykogenbildung in den Säften und in dem Blute sich abspielen, — eine Anschauung, welcher Höber selber kaum beipflichten wird. Gelangen aber die Zuckerarten in die Leberzellen nach Austritt aus den Kapillaren der Leber, und werden sie dort festgehalten und im Zellinneren in Glykogen verwandelt, so bleibt wiederum die Frage berechtigt, wie die Kohlenhydrate denn in das Zellprotoplasma eindringen, da die Arbeiten Höbers keinerlei Aufschluß über diese Annahme gewähren.

Auf den Gegensatz zwischen Höber und mir in den Anschauungen über den Nutzen von Gefrierpunktsbestimmungen und Leitfähigkeits-

---

[1] *Deutsche medizin. Wochenschr.* 1887.

messungen für die Frage nach den bei der Resorption in Betracht kommenden Kräften brauche ich um so weniger einzugehen, da HÖBER selber in seinen letzten Arbeiten diese Methoden nicht mehr anwendet, sondern sich überzeugt hat, daß die Frage nach der Löslichkeit der Stoffe und nach ihren bisher unbekannten Gründen, welche mit der bisherigen Theorie der Lösungen nichts zu tun hat, mehr Nutzen für das Studium der Resorptionskräfte verspricht, worauf ich in meiner oben zitierten Arbeit eben hingewiesen habe. Immerhin wäre der Nachweis von seiten HÖBERS, daß man sich durch Gefrierpunktsbestimmungen und Leitfähigkeitsmessungen von dem molekularen Zustand der gelösten Stoffe in protoplasmaähnlich gebauten Gebilden unterrichten könne, für die Wissenschaft von großem Vorteil; nur ist er noch nicht erbracht.

Die Resorption wasserunlöslicher Substanz und die von einer solchen ausgeübte Giftwirkung läßt sich durch den Nachweis der Aufnahme von metallischem Quecksilber in die tierischen Gewebe in der gleichen einwandsfreien Weise zeigen wie bei der Ölsäure, nur daß, entsprechend der sehr geringen Löslichkeit des Quecksilbers in fettartigen Substanzen, die Aufnahme in die tierischen Zellen viel Zeit in Anspruch nimmt. Die Versuche über die Aufnahme von chemisch reinem metallischen Quecksilber wurden an Kaninchen und jungen Katzen angestellt und das Quecksilber nicht bloß in den Magendarmkanal, sondern bei einigen Tieren in die Peritonealhöhle gebracht, damit nicht Galle oder Darmsäfte oder Darmbakterien für die Aufnahme des Quecksilbers verantwortlich gemacht werden könnten.

Um ein möglichst oxydfreies Quecksilber zu erhalten, wurde reines Quecksilber vielmals durch eine 2 m hohe Schicht von verdünnter Salpetersäure in feinsten Tröpfchen aus einem Papierfilter mit winziger Öffnung hindurchgetrieben, die Salpetersäure durch mehrstündiges Waschen in fließendem, später in destilliertem Wasser entfernt, das Quecksilber durch Filtrierpapier getrocknet und dann mehrmals durch vierfaches Filter filtriert. Von einem so gereinigten Quecksilberpräparat erhielt ein Kaninchen von 1150 g Gewicht, das vor Anstellung des Versuches 24 Stunden gehungert hatte und darauf, zur Vermeidung von Fettnahrung, nur mit Grünfutter ernährt wurde, mit der Schlundsonde 20 g in den Magen. Am fünften Tage starb das Tier, welches bis dahin keine Erscheinungen gezeigt hatte, ganz plötzlich, und die Sektion ergab, daß der ganze Dickdarm mit Geschwüren bedeckt war, als wenn dem Tiere subkutan ein lösliches Quecksilbersalz injiziert worden wäre. Der größte Teil des eingegebenen Quecksilbers lag im Anfang des Dünndarmes in großen Tropfen, welche nach Auswaschen des Quecksilbers sich nur schwierig vereinigten. Da noch keine Darmblutungen stattgefunden hatten, kann der Tod des Tieres wohl nur auf die Schädigungen von Nervenzentren durch resorbiertes Quecksilber eingetreten sein; es ließ sich weder in diesem noch in anderen ebenso verlaufenen Fällen eine andere Todesursache wahrscheinlich machen.

Daß Substanzen, welche weder protoplasmalöslich noch wasserlöslich sind, wie Kohlenpulver oder Kieselsäure, in den größten Mengen ungestraft in den Magendarmkanal gebracht werden können, ist bekannt, wir können daher eine beobachtete Vergiftung, zumal bei der Glätte der Quecksilbertropfen, nicht auf eine mechanische Verletzung des Darmes durch einen ungelösten Körper, sondern nur auf eine stattgefundene Aufnahme in die geschädigten Zellen beziehen.

Bei diesen Versuchen über die Vergiftung durch metallisches Quecksilber aus dem Magendarmkanal könnte man immerhin an eine vorgängige Oxydation und Lösung des Quecksilbers durch Darmbakterien denken, so unwahrscheinlich eine solche Annahme bei dem Überwiegen der Reduktionsprozesse im Darminhalt der Kaninchen auch sein mag, diese Möglichkeit ist aber völlig ausgeschlossen bei Injektion von metallischem Quecksilber in die Peritonealhöhle. Junge, acht Wochen alte Kätzchen, denen Quecksilber in Dosen von etwa 20 g in die Bauchhöhle injiziert wurde, starben nach 4 bis 6 Tagen, ohne daß der Darm beim Einstechen verletzt worden wäre, wie die Sektion ergab. Der ganze Dickdarm war mit Geschwüren besetzt, wie bei Sublimatvergiftung, das Quecksilber in der Bauchhöhle ganz in dickes Leukocytengewebe eingeschlossen und an den Därmen fixiert. Im Dünndarm waren die Peyerschen Plaques stark angeschwollen und wiesen auf die Mitbeteiligung der Leukocyten bei der Verschleppung des Quecksilbers durch den ganzen Körper.

Notwendigeweise muß das Quecksilber in den tierischen Säften nicht einfach in Dampfform gelöst, sondern auch ionisiert und damit in protoplasmalösliche Salze übergeführt worden sein, da nicht ionisiertes Quecksilber keinerlei Reaktion hervorruft und den Körper ebenso harmlos und indifferent passieren und wieder verlassen müßte, wie es der Stickstoff der Luft tut.

In Äther und Öl gelöstes wasserfreies Quecksilber ist durch kein Quecksilberreagens, welche nur Reagenzien auf das Jon-Hg^{+} sind, nachzuweisen, es kann daher zur Erklärung des Todes der Tiere nicht nur die tatsächlich vorhandene, wenn auch geringe Löslichkeit des Quecksilbers in fettartigen Stoffen herangezogen werden, sondern es muß ein Teil des Quecksilbers nach der Lösung in den ionisierten Zustand übergeführt worden sein. Bei Lösung von Quecksilber in Salpetersäure geht das gesamte Hg in Hg-Jonen über, eine ähnliche Oxydation muß daher das Protoplasma ebenfalls auszuführen imstande sein, da andernfalls das resorbierte Quecksilber die Tiere nicht hätte vergiften können. Beachten wir nun die positive chemotaktische Anziehung des Quecksilbers auf Leukocyten und die Tatsache, daß überall in den Geweben eine starke Diapedese der Leukocyten nach Quecksilberinjektion eintritt, welche dahin führt, daß das Quecksilber von den Leukocyten aufgenommen wird, so werden wir mit großer Wahrscheinlichkeit den Prozeß der Ionisation des Quecksilbers in das Innere des Leukocytenprotoplasmas verlegen müssen.

Eine amöboide Aufnahme von Quecksilbertröpfchen durch die Leukocyten ist zwar noch nicht beobachtet, aber recht wahrscheinlich, da, wie ich einer Mitteilung von Dr. Schaudinn verdanke, bei bestimmten Protozoen die Aufnahme großer Quecksilbertropfen, ja eine förmliche Fütterung durch metallisches Quecksilber sich demonstrieren läßt. Protoplasma-unlösliche Substanzen, wie Zinnober oder Kohle, rufen, wie erklärlich ist, nach ihrer Aufnahme in Leukocyten keine Vergiftungserscheinungen hervor.

Wie sehr die Oberflächenvergrößerung bei Verreiben von Quecksilber mit Fetten die Schnelligkeit der Resorption und die Überführung in ionisiertes Quecksilber befördert, zeigten Versuche, bei welchen junge, saugende Katzen mit Mischungen von grauer Salbe und Sahne gefüttert wurden. Trotzdem die Tiere durch Erbrechen und Durchfall den größten Teil des eingegebenen Quecksilbers (etwa 1 g) aus dem Magendarmkanal fortschafften, starben sie doch so rasch an dem resorbierbaren Rest, daß es nicht mehr zur Ausbildung typischer Dickdarmgeschwüre kommen konnte, während bei Injektion von Metall in viel größeren Mengen in die Bauchhöhle erst nach vier Tagen der Tod eintrat.

Durch die oben beschriebenen Versuche scheint mir die Resorbierbarkeit des metallischen, wasserunlöslichen[1] Quecksilbers erwiesen. Außer dem Quecksilber und der Ölsäure lassen sich auch die nicht wasserlöslichen, fettlöslichen Farbstoffe noch zum Beweise dafür heranziehen, daß bei nachgewiesener Affinität zu Fettsubstanzen ein Stoff in das Plasma aufgenommen werden kann. Für die Beantwortung der Frage, welche Affinitäten für die Aufnahme der Eiweißspaltungsprodukte und der Kohlenhydrate maßgebend sind, haben sich bisher keine neuen Anhaltspunkte finden lassen.

[1] Da es absolut unlösliche Körper wahrscheinlich nicht gibt, so mögen Substanzen, von denen 1 Grammolekül mehr als 1000 Liter Wasser zur Lösung erfordert, als unlöslich der Kürze wegen bezeichnet werden.

Über die Resorption der Nahrungsfette und den wechselnden Fettgehalt des Blutes nach Unterbindung des Ductus thoracicus.

Vorläufige Mitteilung

von

Dr. J. MUNK und Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin).

Separatabdruck aus dem „*Centralblatt für Physiologie*" vom 31. August 1901, Heft 11.

Von dem Gesichtspunkte geleitet, neues tatsächliches Material für den Durchgang von Neutralfetten durch lebende Zellen zu gewinnen, haben wir Versuche mit Abbindung des Ductus thoracicus ausgeführt. Wird hier überhaupt noch Fett resorbiert, und erscheint ein dementsprechendes Plus von Fett im Blute, so muß es als solches die Wandungen der Blutgefäße passiert haben, sind doch synthetische Prozesse, die, wie in den Darmepithelien, Fettsäuren oder Seifen zu Neutralfett umbilden, für das Blut bisher nicht nachgewiesen.

Während BIDDER und SCHMIDT nach Abbindung des Ductus thoracicus die Fettresorption sistiert fanden, und O. FRANK[1] angibt, daß nach dieser Operation nur noch Fettsäuren aufgenommen werden und der Fettgehalt des Blutes sich nicht beträchtlich vermehren soll, fand sich in den von uns angestellen Versuchen an Hunden und Katzen nach Abbindung des Ductus thoracicus und gleichzeitiger Abbindung aller in die Vena cava superior mündenden Kopf-, Hals- und Armvenen der rechten und linken Seite und damit auch des Truncus lymphaticus communis dexter[2] ausnahmslos eine beträchtliche Zunahme des Fettgehaltes des Blutes bis zum Sechsfachen des höchsten der zahlreichen, nach 48stündigem Hungern gefundenen Werte, die nur Schwankungen zwischen 0,285 % und 0,488 % aufwiesen. Während HAMBURGER[3] in abgebundenen Darmschlingen, deren Chylusgefäße, soweit sie makroskopisch sichtbar waren, unterbunden wurden, eine geringfügige Resorption von Fett nachweisen konnte, das nur durch die Blutbahnen abgeführt sein konnte, zeigten unsere Hunde nach Verschluß der beiderseitigen Haupt-

---

[1] *Arch. f. (An. u.) Physiol.* 1892. S. 497.

[2] Jedesmal haben wir uns eigens davon überzeugt, daß die Absperrung der großen Lymphstämme und der Wurzelstämme der oberen Hohlvene eine vollständige war. Alle Lymphgefäße des Darmes und die Cysterna chyli waren nach Fettfütterung auf das prachtvollste prall gefüllt, der Ductus selbst bis zur Unterbindungsstelle zu Raben- bis Gänsefederkieldicke aufgetrieben.

[3] *Arch. f. (An. u.) Physiol.* 1900. S. 554.

lymphstämme (Duct. thorac., Trunc. lymph. comm. dext.) einige Zeit nach reichlicher Fütterung mit Sahne ein echtes Serum lacteum mit so hohem Fettgehalt, daß in wenigen Stunden das (zur Verhütung der Gerinnung mit Ammoniumoxalat versetzte) Karotiden-Aderlaßblut mit einer dicken Rahmschicht bedeckt war. Der Fettgehalt des Gesamtblutes stieg innerhalb 24 Stunden von 0,488 $^0/_0$ bis auf 2,92 % in maximo, in einem Falle enthielt das Blutplasma allein über 1 % Fett.

Eine solch beträchtliche Fettmenge war hier im Blute nachweisbar, obwohl ohne Zweifel die Fettresorption im Darm stark gelitten hatte, denn nur 32 bis 48 $^0/_0$ des eingeführten Rahmfettes waren innerhalb der Versuchsdauer, die von 6 bis 24 Stunden ausgedehnt wurde, zur Aufsaugung gelangt. Immerhin waren die von den kleinen und mittelgroßen Hunden resorbierten Fettmengen, 10,5 bis 23 g, absolut genommen nicht unbeträchtliche. Bei der Schwere des Eingriffs — in das Mediastinum bis zum Herzen hin mußte eingedrungen werden, um die Abbindung der V. cava sup. zu ermöglichen — erscheint die Schädigung der Darmresorption sehr erklärlich und braucht nicht auf eine spezifische Erschwerung der Fettresorption infolge der Verlegung der Lymphwege bezogen zu werden. Tatsächlich war die Abhängigkeit der Resorptionsgröße vom Befinden der operierten Tiere direkt zu erkennen, insofern die Hunde, welche nach der Operation ziemlich munter umherliefen, auch die stärkste Fettresorption aufwiesen.

Da wir nun wissen, daß die Synthese der im Darmkanal gespaltenen Fette in den Darmepithelien und nicht etwa erst im Blute stattfindet, so beweisen die obigen Versuche, daß größere Mengen von Fett mit Leichtigkeit die Wandungen der Kapillarwände durchdringen und daß, was übrigens schon aus der Tatsache der noch recht beträchtlichen Fettresorption (20 bis 30 % der Norm) nach Ausschluß der Galle vom Darm hervorgeht, die tierischen Säfte und Gewebe der Mitwirkung der Galle nicht bedürfen, um Fettsäuren und Fette in protoplasmalösliche Form überzuführen.

Die Angaben von Frank, daß nach Unterbindung des Ductus thoracicus nur Fettsäuren resorbiert werden, und daß das gesamte Blutfett nach Fettsäurefütterung aus Fettsäuren bestehen soll, fanden wir nicht bestätigt. Immerhin betrug der Fettsäuregehalt des Blutes eines Hundes nach Fettsäuredarreichung etwa ein Fünftel des Gesamtätherextraktes, auf Ölsäure bezogen, während bekanntlich der Fettsäuregehalt des Chylusfettes bei offenem Ductus thoracicus gewöhnlich ein minimaler ist. Da die Fettsäuren in wässerlöslicher Form — als Seifen — starke Protoplasmagifte darstellen und durch Kalkbindung im Blute schon in mäßigen Dosen Herzstillstand hervorrufen, können die Fettsäuren im Blute nicht in wasserlöslicher, sondern nur in protoplasmalöslicher Form, in der sie mit Kalksalzen nicht reagieren, vorhanden sein. Tatsächlich lassen sich auch merkliche Seifenmengen im Chylus und im Blute nicht auffinden.

Bemerkenswert erscheint endlich das aus unseren gesonderten Fettbestimmungen in Blutplasma und in Blutkörperchen sich ergebende Resultat, daß die Blutkörperchen um so reicher an Fett werden, je mehr sich das Plasma an Fett anreichert. Dies ist nur zu verstehen, wenn wir auch in diesem Falle annehmen, daß Neutralfette ohne bisherige Spaltung von den lezithin- und cholestearinreichen roten Blutscheiben aufgenommen werden. Das von HENRIOT im Blute gefundene lipolytische Ferment war nur imstande, Monobutyrin, nicht aber die Körperfette (Olein, Palmitin, Stearin) zu spalten, und in den roten Blutscheiben sind lipolytische Endoenzyme bisher nicht nachgewiesen. Es enthielten die roten Blutkörperchen des Hundes bei 0,38 % Plasmafett 0,68 % Ätherextrakt, bei 0,56 % Plasmafett 1,03 % und bei 0,712 % Plasmafett 1,6 % Ätherextrakt.

Die Angabe von FR. N. SCHULZ[1], daß der Fettgehalt des Blutes beim hungernden Tiere ansteigt und schließlich hohe Werte erreicht, bestätigte sich bei längerem Hungern, indem ein Hund, dessen Blut bei gewöhnlicher Fütterung 0,784 % enthielt, nach 72stündigem Hungern 0,979 Blutfett aufwies, dagegen zeigte in den ersten 48 Stunden des Hungerns das Blutfett eine mäßige Abnahme seines Fettgehaltes, im Mittel bis auf 0,4 %.

[1] *Pflügers Arch.* LXV. S. 299.

Über die Reaktion des Blutserums der Wirbeltiere und die Reaktion der lebendigen Substanz im allgemeinen.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

Der Redaktion der „*Zeitschrift f. allgem. Physiologie*“ zugegangen am 27. Sept. 1901.

Je weiter die experimentelle Forschung in das Getriebe der Grundlagen des Haushaltes der lebendigen Substanz eindringt, desto einheitlicher erscheint die chemische Grundzusammensetzung und die wesentlichen physikalischen Faktoren in allen Lebewesen, desto mehr fallen die früher aufgerichteten Schranken zwischen den Lebenserscheinungen von Tieren und Pflanzen. Nachdem der Nachweis von Zellulose im Mantel der Tunikaten die Behauptung als irrig erwiesen hatte, daß nur den Pflanzen die Fähigkeit der Zellulosebildung zukomme, nachdem die Auffindung zahlloser Synthesen im Tierorganismus die Gegensätzlichkeit zwischen aufbauendem und nur abbauendem Protoplasma verwischt und die Entdeckung der Bildung von Fett aus Kohlenhydraten sogar die Möglichkeit der Reduktion von sauerstoffreichen Kohlenstoffverbindungen im Tierorganismus gesichert hatte, also einen Prozeß, der der Synthese von Stärke aus CO in vieler Hinsicht analog ist, schien noch die Gegensätzlichkeit in der Reaktion der tierischen und pflanzlichen Gewebe und Säfte als unterscheidendes Merkmal zwischen Pflanzen und Tieren aufrecht erhalten werden zu können; den tierischen Zellen und Geweben sollte im Gegensatze zu den pflanzlichen eine alkalische Reaktion zukommen. Eine dem entgegenstehende Beobachtung von Engelmann, der blaue Lackmuskörnchen im Innern von Protozoen sich hatte röten sehen, hat bisher noch nicht die genügende Beachtung gefunden. Berücksichtigen wir vor allem das am meisten untersuchte Blutserum der Wirbeltiere, so scheint ein Zweifel, daß wir in diesem eine durch Sodagehalt stark alkalische Flüssigkeit vor uns haben, bisher noch nicht erhoben worden zu sein. Abgesehen davon, daß man sich durch die Blaufärbung von rotem Lackmuspapier auf das leichteste und gewisseste von der Alkaleszenz des Blutserums glaubte überzeugen zu können und bei Titrationen die Alkaleszenz ihrer Größe nach selbst der einer 0,4%igen Natronlauge gleichsetzte, zeigte das Blut auch noch andere Reaktionen, welche alkalischen Lösungen zukamen.

Traubenzucker, welcher bei Gegenwart von Sauerstoff in alkalischer Lösung oxydiert wird, zeigt eine Abnahme in sauerstoffdurchlüftetem Blute,

Bakterien, welche gegen freies Alkali empfindlich sind, werden in Blut und Blutserum abgetötet, rote Blutkörperchen, welche in alkalischen Salzlösungen sich auflösen, lösen sich in Blutserum auf, wenn dieses einer fremden Tiersorte entstammt, verschiedene Fermente, die durch freies Alkali unwirksam gemacht werden, werden bei Vermischung mit Blutserum inaktiviert, und schließlich glaubte in jüngster Zeit R. Höber[1], durch eine physikalisch-chemische Methode den Gehalt des Blutes an freien Hydroxylionen[2] nicht nur bewiesen zu haben, sondern auch die Konzentration der letzteren im Blute experimentell bestimmen zu können.

Trotz dieser Befunde war nun bisher schon eine Reihe von Tatsachen bekannt, welche Zweifel erwecken mußten, ob wirklich dem Blute ein merklicher Gehalt an freiem Alkali zukommen kann. Hämoglobin, das in ganz schwach alkalischen Lösungen sich bei Körpertemperatur schnell zersetzt, bleibt im Blutserum lange Zeit unverändert, die roten Blutkörperchen, welche im Brutschrank in ganz schwach alkalischen isotonischen Kochsalzlösungen rasch sich auflösen, müssen wohl im Blutserum vor dieser Bakterienwirkung geschützt sein, die Zuckerzerstörung und Bakterienvernichtung im Blute erlöschen bei Erwärmung desselben auf 60°, wobei die Alkaleszenz durch Entweichen von CO_2 nur gesteigert werden könnte, und Lösungen, welche zur Durchspülung von Organen, wie Herz und Gehirn, Verwendung finden sollen, dürfen weder $NaOH$ noch Na_2CO_3 enthalten, wenn die Funktion nach anfänglicher Reizwirkung nicht rasch erlöschen soll. Wie mich Prof. J. Munk freundlichst aufmerksam machte, weist auch das Erstarren des Blutserums bei Erwärmung auf 70—75°, welches nach Zusatz von nur wenig freiem Alkali ausbleibt, auf das Fehlen von freiem Alkali im Blutserum hin, da Eiweißkörper in alkalischer Lösung durch Hitze gewöhnlich nicht gefällt, sondern in lösliches Alkalialbuminat umgewandelt werden.

Die Reaktion des Blutserums gegen Lackmuspapier wäre nur dann für eine wahre (das heißt durch Na_2CO_3 verursachte) Alkaleszenz des Blutserums beweisend, wenn die gegen Kohlensäure empfindlichen Indikatoren, wie Phenolphtalein, a-Naphtholbenzoin und Poirriers Blau ebenfalls alkalische Reaktion anzeigen würden, was nicht der Fall ist[3]. Blutserum reagiert nicht alkalisch gegen letztere Indikatoren, enthält also auch keine Soda, sondern nur $NaHCO_3$, ein in chemischem Sinne saures, gegen die empfindlichen Indikatoren neutral[4] reagierendes Salz. Die Mengenbestim-

[1] Über die Hydroxylionen des Blutes. *Pflügers Archiv.* Bd. 81. 1900. S. 522.

[2] Herrührend von einem Sodagehalt des Blutes; siehe l. c. S. 527.

[3] Der ganz leicht rötliche Schein, der bei Zusatz von übermäßig viel Phenolphtalein zu Blutserum sichtbar wird, entspricht genau der Farbe, welche durch reinstes $NaHCO_3$ ohne Spur von Sodazusatz in Wasser mit viel Phenolphtalein erzeugt wird.

[4] Siehe Glaser. Indikatoren der Azidimetrie und Alkalimetrie. Wiesbaden. Kreidel's Verlag. 1901.

mungen der Kohlensäure im Blut, welche ebenfalls ergeben hatten, daß zuweilen mehr Kohlensäure vorhanden ist als Alkali, um diese Menge zu Soda zu binden, können bei dem nachgewiesenen Bindungsvermögen der Eiweißkörper für CO_2 keinen Aufschluß über die wahre Reaktion des Blutes geben bei Verwendung von Lackmoid als Indikator. Daß nicht etwa die Anwesenheit unbekannter chemischer Körper im Blutserum, die Anzeige der alkalischen Reaktion durch die letztgenannten Indikatoren verhindert, wird dadurch bewiesen, daß Zusatz von Soda zu Blutserum sofort intensive Rötung des Phenolphtaleins, des wenigst empfindlichen der oben genannten drei Indikatoren hervorruft.

Daß bei alleiniger Verwendung von Lackmus, welches als stärkere Säure die Kohlensäure aus ihren Salzen austreibt, die Reaktion von Lösungen nicht bestimmt werden kann, welche kohlensaure Salze enthalten, und daß Lackmus als mittelstarke Säure nur zur Titration starker Säuren und Basen verwendet werden darf, ist den Chemikern wohlbekannt, weniger bekannt ist vielleicht, daß bei Verwendung von Lackmuspapier auch solche Lösungen stark alkalische Reaktion zeigen können, welche gegen den gelösten Lackmusfarbstoff deutlish sauer reagieren. Leitet man nämlich durch eine mit Lackmustinktur blau gefärbte Lösung von $NaHCO_3$ Kohlensäure im Üschuß, so färbt sich die Lösung rot, zeigt also saure Reaktion; taucht man jetzt ein rotes Lackmuspapier in die durch Lackmus rot gefärbte Lösung, so entsteht beim Trocknen auf dem Papier ein ebenso blauer Fleck wie beim Eintauchen in verdünnte Natronlauge, infolge Austreibung der Kohlensäure aus dem Natronbikarbonat durch den Farbstoff. Der Versuch zeigt also, daß man durch Benutzung von Lackmuspapier dazu geführt werden kann, selbst saure Lösungen für stark alkalisch zu halten. Gerade das Lackmuspapier hat aber bisher bei der Bestimmung der Reaktion der tierischen Zellen und Säfte wegen seiner Bequemlichkeit und wegen der Schärfe, mit der es auf starke Säuren und Basen reagiert, in physiologischen Versuchen die größte Rolle gespielt, so daß die Täuschung, als hätte man es beim Blutserum mit einer stark alkalischen Flüssigkeit zu tun, sehr begreiflich erscheint. Lösungen, welche Soda oder Natronlauge auch nur in sehr geringen Mengen enthalten, wirken auf die Gewebe und beweglichen Zellen als so energisches Reizmittel, daß künstliche Sera und alle Ernährungsflüssigkeiten nur das neutrale Bikarbonat enthalten dürfen, wenn ein wirklicher Ersatz des Blutes angestrebt wird. Wäre das Blutserum merklich alkalisch, so könnte eine schwach alkalische, im übrigen passend zusammengesetzte Flüssigkeit nicht als Reiz wirken.

Blutserum reagiert gegen die Indikatoren, und zwar nicht nur gegen Lackmus und Phenolphtalein, wie eine sodafreie Natriumbikarbonatlösung. Diejenigen Farbstoffe, welche gegen Kohlensäure wenig empfindlich sind, wie Methylorange, Kongo, Lackmoid, Alizarin und Rosolsäure, zeigen alkalische Reaktion im Blutserum an, die kohlensäureempfindlichen, welche

bei einer kohlensäurehaltigen Flüssigkeit allein maßgebend sein können, zeigen vom Phenolphtalein aufwärts die fast neutrale Reaktion des Blutserums richtig an. Ist das Blutserum eine ungefähr neutrale Flüssigkeit, so müssen alle die Reaktionen, welche das Blut mit alkalischen Flüssigkeiten teilt, eine andere Erklärung finden als bisher. Der Gehalt des Blutes an Hydroxylionen kann für diese Reaktionen nicht mehr verantwortlich gemacht werden.

In der Tat kann man zeigen, daß die für alkalische Flüssigkeiten charakteristischen Reaktionen, die durch freie Hydroxylionen bedingt werden, vom Blutserum entweder nicht gegeben werden, wie die Umwandlung von Hämoglobin, die Umwandlung der Eiweißkörper in Alkalialbuminate und viele andere, oder daß sie der Anwesenheit von Fermenten ihre Entstehung verdanken, nicht der Anwesenheit von Hydroxylionen. Die Zuckerzerstörung im Blute geht, wie der Effekt der Erwärmung auf 60° zeigt, nur mit Hilfe eines zuckerzerstörenden Fermentes vor sich, und das Ausbleiben der Zerstörung des gegen Sauerstoff in hydroxylhaltigen Flüssigkeiten so überaus empfindlichen Traubenzuckers kann als ein erneuter Beweis für die Abwesenheit merklicher Hydroxylmengen im Blutserum dienen.

Ebensowenig kann die Vernichtung von Bakterien im Blute, wie Emmerich wollte, auf den Gehalt desselben an Alkalialbuminat oder freien Alkali bezogen werden, da Alkalialbuminat im Blute nicht nachweisbar ist und erwärmtes Blut und Blutserum Bakterien nicht nur nicht schädigen, wie es eine alkalische Flüssigkeit tun würde, sondern im Gegenteil sofortige intensivste Vermehrung der hineingelangten Keime befördern. Die Auflösung der roten Blutkörperchen durch Blutserum geschieht ebenfalls mit Hilfe eines Fermentes, das, im normalen Plasma nur spurweise vorhanden, bei Auflösung der Leukocyten in größeren Mengen in das Serum gelangt, erwärmtes Serum ist, im Gegenteil zu alkalischen Flüssigkeiten, ein ausgezeichnetes Konservierungsmittel für rote Blutkörperchen aller Tiergattungen. Die Unterschiede in dem osmotischen Drucke der verschiedenen Sera spielen bei der Auflösung der roten Blutkörperchen keine Rolle, wie das Verhalten des durch Wärme inaktivierten Serums beweist. Die Giftwirkung körperfremden Serums[1] bei intravenöser und subkutaner Einverleibung beruht in der gleichen Weise wie die globulicide Aktion auf der Anwesenheit fermentartiger Substanzen und kann auf gleiche Art vernichtet werden ohne Änderung der Reaktion des Blutserums, kann also ebenfalls nicht auf wechselnden Alkaligehalt der verschiedenen Tiersera bezogen werden, welche sämtlich ungefähr neutrale Flüssigkeiten darstellen.

Diastatische Fermente sind so empfindlich gegen die Anwesenheit freier Hydroxylionen, daß Lösungen von Natriumkarbonat von weniger als 0,1 % bereits bei Körpertemperatur die diastatischen Fermente vernichten, während

[1] Siehe Friedenthal und Lewandowsky. Über das Verhalten des tierischen Organismus gegen fremdes Blutserum. *Engelmanns Archiv.* 1899. S. 531.

die Tiersera selber diastatische Wirksamkeit besitzen. Die Alkaleszenz dieser Sera muß also bedeutend geringer sein, als die einer 0,1%igen Sodalösung, wenn man überhaupt in diesem Falle von Alkaleszenz noch sprechen kann.

Fassen wir die oben beschriebenen Reaktionen des Blutserums zusammen, so sehen wir, daß dem Serum der Charakter einer pseudo-alkalischen Flüssigkeit zukommt, das heißt einer Flüssigkeit, welche vermöge der Anwesenheit von Fermenten Reaktionen sich vollziehen läßt, welche in wirklich alkalischen Flüssigkeiten durch freie Hydroxylionen bewirkt werden, während antifermentative Behandlung des Serums den neutraleren Charakter der Flüssigkeit erkennen läßt. Inaktiviertes Blutserum läßt keine der für alkalische Lösungen charakteristischen chemischen Umwandlungen mit merklicher Geschwindigkeit sich vollziehen, und auch unverändertes Plasma und Serum zeigt nur einige wenige Fermentreaktionen, die eine beträchtliche Alkaleszenz vortäuschen.

Ist der neutrale Charakter des Blutserums einmal erkannt, so kann die Erfahrung, daß nur neutrale, sodafreie, künstliche Sera die Funktion der Nervenzentra der höheren Tiere erhalten können, nicht mehr überraschen, und es wird in Zukunft nur Bikarbonat zur Bereitung ähnlicher Flüssigkeiten Verwendung finden können.

Die bisher unverständlichen Reaktionsverhältnisse der glatten Muskulatur erfahren durch die bei der Prüfung der Blutreaktion gewonnenen Erfahrungen eine Aufklärung. Während die quergestreifte Muskulatur der höheren Tiere in der Ruhe gegen Lackmus amphoter oder alkalisch, nach der Tätigkeit sauer reagieren sollte, konnte bei der glatten Muskulatur auch nach angestrengtester Tätigkeit stets nur alkalische Reaktion nachgewiesen werden, was auf einen fundamentalen Unterschied im Chemismus der glatten und quergestreiften Muskulatur hinzuweisen schien. Wie ist eine Verbrennung von lebendiger Substanz, die bei der Kontraktion doch vorausgesetzt werden muß, ohne Bildung von Säure, namentlich Kohlensäure, überhaupt denkbar? Seine Aufklärung findet dies befremdende Verhalten der glatten Muskulatur darin, daß weder der quergestreifte noch der glatte Muskel alkalische Reaktion besitzen, die nur durch das Lackmuspapier vorgetäuscht wird, während mit Phenolphtalein die neutrale Reaktion aller Körperzellen und der ausgeruhten Muskulatur sich nachweisen läßt. Die Kohlensäurebildung in der glatten Muskulatur während der Tätigkeit kann an der alkalischen Reaktion dieses Gewebes gegen Lackmus nichts ändern, da Lackmuspapier die gebildete Kohlensäure nicht anzuzeigen vermag, während bei der Tätigkeit der quergestreiften Muskeln die reichlicher gebildete Milchsäure oder andere stärkere Säuren als CO_2, (H_2SO_4 und H_3PO_4) die saure Reaktion gegen Lackmus hervorrufen. Auf der nur quantitativen Differenz in der Bildung stärkerer Säuren beruht also diese Verschiedenheit der Reaktion von glatter und quergestreifter Mus-

kulatur gegen Lackmuspapier, die quergestreiften Herzmuskelzellen, stehen, wie in so vielen Eigenschaften, so auch in bezug auf ihre Reaktion gegen Lackmus bei Ruhe und Tätigkeit in der Mitte zwischen glatter und quergestreifter Muskulatur. Keiner der untersuchten kontraktilen Gewebsarten kommt eine wahre, durch Phenolphtalein und die anderen kohlensäureempfindlichen Indikatoren nachweisbare Alkaleszenz zu, auch nicht nach noch so langer Ruhepause, vielmehr bilden freie Hydroxylionen einen energischen Reiz für die Muskeln, Flimmerhaare und Geißeln, wie für jedes kontraktile Protoplasma überhaupt.

Untersuchungen über die Reaktion von Geweben von höheren[1] und niederen[2] Wirbeltieren, von Wirbellosen[3] und von Pflanzen[4] ergaben überall ein Fehlen von alkalischer Reaktion gegen die kohlensäureempfindlichen Indikatoren, so daß die ungefähr neutrale Reaktion als gemeinsames Charakteristikum für Pflanzen und Tierreich angesehen werden muß, und der Gegensatz zwischen den alkalisch reagierenden Tierzellen und den neutral bis sauer reagierenden Pflanzenzellen als beseitigt angesehen werden muß. Innerhalb beider Reiche handelt es sich während des Lebens nur um minimale Schwankungen um den Punkt der absoluten Neutralität, da Protoplasma im allgemeinen von merklichen Mengen von Wasserstoff- wie von Hydroxylionen zerstört wird. Nur bei den niedersten Lebewesen, den Spaltpilzen und Amöben, muß die wahre Reaktion der lebendigen Substanz noch als zweifelhaft erscheinen, da diese auf stark alkalischen Nährböden zu wachsen vermögen, woraus allerdings eine alkalische Reaktion des Zellinnern noch nicht mit Sicherheit geschlossen werden kann. Bei der Bedeutung der Frage nach einer einheitlichen Reaktion aller lebendigen Substanz sowie der Grenzen nach oben und nach unten hin wäre die Feststellung der Reaktion im Innern der niedersten Lebewesen von hoher Wichtigkeit.

Damit die Fermente, auf deren Wirkung die Lebensäußerungen beruhen, innerhalb der lebendigen Substanz ungehemmt ihre Funktion erfüllen können, darf die Reaktion nicht weit vom Neutralitätspunkt entfernt sein, da die allermeisten Fermente[5] bei neutraler Reaktion, und zwar gerade bei Gegenwart von mit Kohlensäure neutralisierten Alkalien, das Optimum ihrer Wirksamkeit besitzen und ebenso wie das Protoplasma selber durch freie Wasserstoff- und Hydroxylionen geschädigt werden. Während ausgesprochen alkalische und ausgesprochen saure Lösungen stets nur gewisse Gruppen

[1] Kaninchen, Hund.

[2] Frosch, Schildkröte.

[3] Krebs, Regenwurm.

[4] Gräser, Baumblätter.

[5] Das Pepsin bildet eine Ausnahme; die verdauenden Fermente im Zellinnern zeigen die Charakteristika der Trypsine, welche bei Gegenwart von Bikarbonat das Maximum ihrer Wirksamkeit besitzen.

von chemischen Umsetzungen begünstigen und andere verhindern, sind die Organismen durch die Hilfe der Fermente imstande, sowohl diejenigen Reaktionen, welche der Anwesenheit von freien Wasserstoffionen bedürfen, wie solche, welche durch Hydroxylionen ausgelöst werden, zu beschleunigen, gerade wegen der Neutralität des Mediums, welche überdies das Optimum darstellt für die ebenso zahlreichen Reaktionen, welche zu ihrem Ablauf der gleichzeitigen Anwesenheit von Wasserstoff- und Hydroxylionen bedürfen, wie die Verseifung oder Spaltung der Kolloidsubstanzen.

Mit Hilfe der Fermente sind die Organismen imstande, die Eigenschaften saurer und alkalischer Flüssigkeiten zu gleicher Zeit zur Geltung zu bringen und die geringsten Schwankungen in Säure- oder Alkalibildung zur Hemmung oder Beschleunigung chemischer Umsetzungen zu verwerten.

In der Verwendung der doppeltkohlensauren Alkalien innerhalb der Körpersäfte können wir ein Schutzmittel des Organismus erblicken, durch welches die Zellen vor plötzlichen Änderungen der Reaktion der Körpermedien sich sichern. Entsteht ein Überschuß von stärkeren Säuren, so wird ein Teil der Kohlensäure in Freiheit gesetzt und durch Abdunstung derselben aus dem Organismus entfernt, ohne daß die Gesamtreaktion der Säfte eine mehr als minimale Änderung erlitten hätte, da die gebildete Säure, an Alkali gebunden, zum Freiwerden von Wasserstoffionen keine Gelegenheit bietet. Entsteht aus doppeltkohlensaurem Natron milchsaures Natron, so bleibt trotz des Säurezusatzes die Reaktion wie im Organismus so gut wie neutral. Wird dagegen Alkali an irgendeiner Stelle des Organismus gebildet, so hält dieser dafür so lange Kohlensäure zurück, bis durch Bildung von doppeltkohlensaurem Natron die Neutralität der Säfte wiederum gewahrt bleibt. Durch dieses Wechselspiel zwischen Kohlensäure und Alkali ist der Organismus trotz lokaler Säure- und Alkalibildung imstande, die zur Aufrechterhaltung des normalen Ablaufes der Lebensvorgänge notwendige, annähernd neutrale Reaktion konstant zu halten, und zwar innerhalb ziemlich weiter Grenzen.

Von R. Höber[1] ist mit Hilfe einer physikalisch-chemischen Methode, nämlich durch Messung der elektromotorischen Kraft von elektrischen Ketten mit Wasserelektroden, die von Höber auf einen Sodagehalt des Blutes bezogene Alkaleszenz desselben gemessen worden und die molekulare Konzentration der Hydroxylionen zu $0{,}1+10^{-5}$ bestimmt worden. So geringfügig die hiermit bestimmte Alkaleszenz des Blutes auch ist, so würde aus den Versuchen sich doch ergeben, daß das Blut sich dem Wasser mit einer OH-Konzentration von $0{,}8\times10^{-7}$ gegenüber als eine schwach alkalische Flüssigkeit verhielte, wenn nicht außer der oben ausführlich beschriebenen Abwesenheit der für alkalische Lösungen charakteristischen chemischen Reaktionen eine Reihe von Bedenken die von Höber erhaltenen Messungsresultate als recht wenig gesicherte erscheinen

[1] Über die Hydroxylionen des Blutes. *Pflügers Archiv*. Bd. 81. 1900. S. 522.

ließen, wenn auch eine ganz minimale, durch Phenolphtalein nicht mehr anzeigbare Alkaleszenz für das Blut, nicht für die Zellen, recht wahrscheinlich ist.

Zunächst überzeugte sich HÖBER, daß die von ihm mit Hilfe von Sauerstoffelektroden erhaltenen, leidlich stimmenden Resultate, die übrigens für Blut derselben Tierart noch immerhin Schwankungen von 200% aufwiesen, um das Hundertfache zu hoch waren, da die Sauerstoffelektroden sich anormal verhalten in Cl-haltigen Lösungen. Die hundertmal kleineren Werte, die mit Wasserstoffelektroden erhalten waren und die so stark schwankten, daß nur von einer Schätzung, nicht von einer Messung die Rede sein kann, hält HÖBER für die richtigen, obwohl er sich durch keinen Versuch davon überzeugt hat, daß ein Eiweißgehalt von 10% bei Elektrolytzusatz die Dissoziationskonstante des Wassers unverändert läßt, was bei der nachgewiesenen Veränderung der Dissoziation der Salze bei Eiweißgegenwart a priori nicht wahrscheinlich ist. Daß Wasserstoffelektroden, in Blut getaucht, sich normal verhalten, müßte erst bewiesen werden. Ferner näherte sich der, wie es scheint, einzige von HÖBER an einer Kette vom Typus H_2 HCl NaCl Blut H_2 brauchbar befundene Wert[1] von $0{,}8 \times 10^{-6}$ für die Konzentration von OH im Rinderblut so sehr dem Werte, den man für CoH in nicht absolut reinem Wasser erhält, daß auch aus diesen Messungen HÖBERS die annähernde Neutralität des Blutes geschlossen werden könnte, jedenfalls nicht außerhalb der Grenzen der bedeutenden Versuchsfehler läge.

Sehr bedenklich erscheint es ferner, daß HÖBER erst nach 1 bis 6 Stunden konstante Werte erhielt, die er für die richtigen hält, während die Anfangswerte regellos höher oder tiefer lagen. Die Gefahr, durch stundenlange Wasserstoffdurchleitung durch Blut Kohlensäure fortzuführen und damit die Konzentration von OH in unbestimmbarer Weise zu erhöhen, liegt nicht nur nahe, sondern man kann auf das leichteste die Fortführung der CO_2 aus Natronbikarbonatlösungen durch Wasserstoffdurchleitung nachweisen. Auf diese Weise mußte HÖBER zu hohe Werte für die Blutalkaleszenz auch bei Wasserstoffelektroden erhalten. Wie wenig die HÖBERsche Methode in ihrer jetzigen Form geeignet ist, so geringe Werte, wie sie die Blutalkaleszenz darstellt, zu messen, zeigt der von HÖBER selber erhobene Befund, daß Zusatz von 2×10^{-8} Natronlauge oder Salzsäure zu der Kochsalzlösung am Ende der Kette, das Kontaktpotential, auf dessen Messung die Messung der Blutalkaleszenz basiert, kaum merklich beeinflußt. Eine gleich unempfindliche Titrationsmethode würde man unbedingt für unbrauchbar erklären.

Es wäre sehr zu wünschen, daß die von HÖBER angegebene ingeniöse Methode der Messung der Alkaleszenz so weit verbessert würde, daß sie zur Ausführung von wirklichen Messungen brauchbar würde, dann würde

[1] l. c. p. 538.

sich wohl auch mit ihr in Übereinstimmung mit dem Befund der kohlensäureempfindlichen Indikatoren beweisen lassen, daß die Alkaleszenz des Blutes und des Brunnenwassers praktisch zusammenfällt und zeigen lassen, wie genau die Regulatoren des Organismus für die Innehaltung des Neutralitätspunktes seiner Medien arbeiten.

Zusammenfassung.

Das Blut der Wirbeltiere sowie alle Körperzellen derselben reagieren neutral gegen Phenolphtalein und die kohlensäureempfindlichen Indikatoren; diese Reaktion beweist die Abwesenheit einer durch Lauge oder kohlensaures Alkali bewirkten Alkaleszenz.

Die Reaktion der Körpersäfte ist gleich der einer Lösung von $NaHCO_3$, d. h. gleich der eines im chemischen Sinne sauren Salzes.

Bei Anwendung von Lackmuspapier oder von Lackmoid können selbst Lösungen, welche gegen den gelösten Farbstoff sauer reagieren, für stark alkalisch gehalten werden, da der Farbstoff, wie bekannt, Kohlensäure austreibt; Lackmuspapier sollte daher für die Bestimmung der Reaktion von Lösungen, die kohlensaure Salze enthalten, nicht verwendet werden.

Blut zeigt infolge der Anwesenheit von Fermenten verschiedene Reaktionen, welche für alkalische Lösungen charakteristisch sind, aber nach antifermentativer Behandlung des Blutes ausbleiben, es besitzt also eine Pseudoalkaleszenz.

In den doppeltsauren Alkalien besitzt das Blut ein wichtiges Regulierungsmittel, um stärkere Abweichungen vom Neutralitätspunkt zu verhindern.

Ausgesprochen alkalische Lösungen sind ein starker Reiz für die Zellen aller höheren Organismen.

Eine physikalisch-chemische, praktisch brauchbare Methode zur Messung der Reaktion von Lösungen gibt es noch nicht, da die von Höber angegebene das Blut ebensowenig unverändert läßt, wie die bisherigen Titrationsmethoden. Bis zu der sehr wünschenswerten Ausarbeitung einer solchen Methode müssen wir uns der kohlensäureempfindlichen Indikatoren zur qualitativen Erkennung der Reaktion von Lösungen bedienen, welche kohlensaure Salze enthalten. Sehr wahrscheinlich wird sich die Methode der Messung der Verseifungsgeschwindigkeit von Äthylazetat in Blutserum, Harn und Milch dazu verwenden lassen, um die wahre Reaktion dieser Medien zu bestimmen, ebenso wie vielleicht die Invertierungsgeschwindigkeit von Rohrzucker zur Bestimmung der Azidität des Harnes.

Beitrag zur Frage nach den Beziehungen des Nervensystems zum Automatismus des Herzens.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 8. Januar 1902.)

Seit der Entdeckung der Einwanderung des Nervensystems in das schon rhythmisch-automatisch tätige embryonale Herz können wir nicht mehr von einer Theorie des myogenen Ursprungs der automatischen Herzkontraktionen reden, sondern der moygene Ursprung des Herzautomatismus ist eine Tatsache, die es sich ruhig gefallen lassen kann, von vereinzelten Forschern als unlogisch und widersinnig bezeichnet zu werden. Wenn wir nun wissen, daß es nicht die Aufgabe der einwandernden Herznerven sein kann, das automatisch schlagende Herz zum Schlagen anzuregen, so erscheint die Frage, ob unter abnormen Umständen bei erwachsenen Tieren das stillstehende Herz durch Reizung von Herzganglien oder Herznerven zum Schlagen gebracht werden könne, von besonderem Interesse. In Versuchen, deren Resultate in meiner Arbeit: „Über reflektorischen Herztod bei Menschen und Tieren“ [1] beschrieben worden sind, hatte sich ergeben, daß weder die hemmenden extrakardialen Herznerven für sich ein schlagendes Herz zu dauerndem Stillstand bringen können, noch die akzelerierenden Herznerven ein dauernd stillstehendes Herz zum Schlagen erregen können, ohne daß unterstützende Momente, welche mit der Nervenwirkung nur in indirektem Zusammenhange stehen, ihnen zu Hilfe kommen. Ebensowenig wie die direkte gleichzeitige Reizung beider Vagi mit den stärksten Induktionsströmen bisher zu dauerndem Herzstillstand geführt hatte, war die stärkste reflektorische Reizung der Vaguszentren bei Erstickung der Medulla oblongata imstande gewesen, dauernden Herzstillstand hervorzurufen, wenn durch künstliche Atmung für Durchspülung des Herzens mit sauerstoffhaltigem Blute gesorgt wurde, trotzdem die Erregung der gegen Sauerstoffmangel am meisten empfindlichen sensiblen Nervenkerne, sofort nach Absperrung der Blutzufuhr vom Zentralnervensystem, die Vaguszentren maximal reflektorisch reizt, bevor die direkte Reizung der Vaguszentren durch Sauerstoffmangel sich bemerkbar machen kann. Selbst nach Ausrottung der Nervi accelerantes, welche die Einwirkung der hemmenden Herznerven bei Unterbrechung der Blutzufuhr zur Medulla oblongata sehr erheblich unterstützt, ist die stärkste direkte

[1] *Arch. f. (An. u.) Physiol.* 1901. S. 31.

oder reflektorische Vagusreizung beim Säugetier bisher nicht imstande gewesen, das Herz zu dauerndem Stillstand zu bringen. Die Wirkung des Sauerstoffmangels kann allerdings durch Vagusreizung sehr erheblich unterstützt werden.

Bei Fröschen kann das Herz durch Vagusreizung sehr viel länger angehalten werden als bei Säugetieren. Während bei letzteren ein Vagusstillstand von einer Minute Dauer zu den Seltenheiten gehört, und ein noch längerer Stillstand nur bei absterbenden Herzen beobachtet werden konnte, bei denen die Wirkung der Kälte oder des Sauerstoffmangels sich zu der Wirkung der hemmmenden Herznerven hinzuaddiert hatte, war die längste von mir beobachtete Dauer eines Herzstillstandes, der durch Vagusreizung bedingt war beim Frosch 2 1/4 Stunden. Stets genügt die Durchspülung eines durch Vagusreizung stillstehenden Froschherzens mit sauerstoffhaltigen geeigneten Flüssigkeiten, um regelmäßige Pulsationen hervorzurufen, so daß auch beim Frosch ohne Unterstützung durch Sauerstoffmangel die Vagi das Herz nicht dauernd zu hemmen imstande sind.

Durch Reizung des von KRONECKER[1] entdeckten Nervenzentrums in der Ventrikelscheidewand des Hundeherzens gelingt es wohl, ein Säugetierherz nach anfänglicher heftiger Flimmerbewegung in kurzer Zeit zu völligem Stillstand zu bringen, aber auch hier gesellt sich die Störung der Blutversorgung der Herzwand zu der direkten Nervenwirkung, um den Stillstand zu einem dauernden zu machen, und es erscheint aussichtslos, ein von den Koronararterien aus mit sauerstoffhaltigem Blut durchspültes Herz durch Reizung dieses Nervenzentrums, welches nach KRONECKER wahrscheinlich ein Zentrum für die Gefäßnerven des Herzens darstellt, für die Dauer zum Stillstand bringen zu wollen. Die Befähigung eines mit genügenden Mengen sauerstoffhaltigen Blutes gespeisten Herzens zu rhythmisch-automatischer Tätigkeit kann also durch Reizung nervöser Gebilde allein nicht dauernd aufgehoben werden, obwohl es möglich ist, bei Störung des Koronarkreislaufes oder dauerndem Atemstillstand ein Herz durch Reizung der extrakardialen Herznerven allmählich anzuhalten, ohne daß es von selber seine rhythmische Tätigkeit wieder aufnähme.

Charakteristisch für den durch Vagusreizung verursachten Herzstillstand war in allen untersuchten Fällen die Tatsache, daß das Säugerherz nach kürzerem oder längerem Verweilen in Diastole stets spontan sich wieder rhythmisch, wenn auch schwach, zusammenzuziehen begann und niemals der erste Herzstillstand zu einem dauernden wurde. Ganz allmählich, unter immer längeren Stillständen der einzelnen Herzabschnitte, erlosch infolge der ungenügenden Ernährung die Fähigkeit zur automatisch-rhythmischen Bewegung, und in keinem Falle konnte nach völligem Erlöschen durch Reizung extrakardialer Herznerven von neuem der Herzschlag

[1] Über Störungen der Koordination des Herzkammerschlages. *Zeitschr. f. Biol.* XXXIV. S. 529.

wieder hervorgerufen werden. Dieser Befund steht in scheinbarem Widerspruch mit den Erfahrungen von v. CYON und von H. E. HERING[1], welche beide angeben, daß es sehr leicht gelingt, ein in allen Teilen völlig stillstehendes Herz durch Acceleransreizung zum Schlagen anzuregen; in nur scheinbarem Widerspruch, weil beide Autoren, wie man aus der Beschreibung ihrer Versuche entnehmen muß, eine Vaguspause für einen dauernden Herzstillstand gehalten zu haben scheinen, also den spontanen Wiederbeginn der Herzpulsationen nicht abgewartet haben. HERING schreibt in der obenerwähnten Arbeit, daß er bei einem akut getöteten Hunde, bei welchem das Herz, soweit er es übersehen konnte, stillstand, durch Acceleransreizung den Herzschlag habe hervorrufen können, allerdings ohne anzugeben, auf welche Weise der Hund getötet worden war und wie lange Zeit nach dem ersten Herzstillstand verstrichen war.

Bei der Nachprüfung dieses Versuches gelang es mir, den von HERING beschriebenen Effekt zu erzielen, wenn ich mit der Acceleransreizung schnell genug bei der Hand war, ehe die spontanen Herzpulsationen wieder begannen. Um einen akuten Herztod hervorzurufen, tötete ich die Versuchstiere, Kaninchen und Hunde, entweder durch Nackenstich oder durch plötzliches, scharfes Anziehen einer um den Hals gelegten Schlinge, am schnellsten durch den Halsschnitt, resp. einen Hammerschlag auf den Nacken oder auf den Schädel. Bei der letzteren Todesart erlöschen sofort nach dem Trauma alle Reflexe, und fast momentan tritt infolge der Commotio cerebri eine reflektorische Reizung der Vaguszentren ein, welche das Herz für einige Zeit am Schlagen verhindert. Öffnet man bei einem so getöteten Hunde den Thorax, so kann man beobachten, daß das Herz für einige Zeit in allen Teilen stillsteht; nach kurzer Zeit beginnen jedoch schwache rhythmische Pulsationen der Herzohren, der Vorhöfe und Ventrikel, welche gewöhnlich eine halbe bis eine Stunde lang anhalten. Reizte ich die Accelerantes der Tiere nach diesem letzten dauernden Herzstillstand, so erhielt ich in den untersuchten sechs Fällen keinen Wiederbeginn der Herzbewegung[2]; reizt man dagegen während des Vagusstillstandes die Accelerantes, so kann man den Wiederbeginn kräftiger Herzpulse beobachten.

Die Frage, ob die Reizung extrakardialer Herznerven imstande ist, ein völlig stillstehendes Herz zum Schlagen anzuregen, läßt sich deshalb so schwer exakt durch Versuche entscheiden, weil wir kein Mittel besitzen, das Herz, welches spontan rhythmisch schlägt, solange es sich unter günstigen Lebensbedingungen befindet, anzuhalten ohne tiefgreifende

[1] Zur experimentellen Analyse der Unregelmäßigkeiten des Herzschlages. *Plügers Arch.* LXXXII, S. 1.

[2] Sollte trotz des übereinstimmenden Ausfalles meiner sechs Versuche unter anderen Umständen doch eine Wiedererweckung des dauernd stillstehenden Herzen möglich sein, so müssen dabei Verhältnisse in Betracht kommen, die noch nicht zu übersehen sind.

Schädigung der Muskelzellen. Kühlt man das Säugetierherz bis zu völligem Erlöschen der Pulsationen ab, so bleibt eine nachfolgende Reizung der Nervi accelerantes ohne Erfolg. Erwärmt man aber das durch Abkühlung stillgestellte Froschherz vor Beginn der Acceleransreizung, so muß man stets im Zweifel bleiben, ob die Wiedererwärmung oder die Acceleransreizung die Herzpulsationen hervorgerufen hat, da das erwärmte Herz auch ohne Acceleransreizung zu schlagen beginnt.

Unsere Unsicherheit über die Funktion der extrakardialen Herznerven, ob sie imstande sind, das ruhende Herz zu Pulsationen anzuregen oder ob sie nur den Eintritt spontaner Pulsationen zu erleichtern vermögen, etwa durch Steigerung der Reizbarkeit der Muskelzellen, bezieht sich nur auf abnorme, durch den Versuch geschaffene Verhältnisse. Unter physiologischen Bedingungen ist es, wie wir sicher wissen, nicht die Aufgabe der extrakardialen Herznerven, das Herz zum Schlagen anzuregen, da die Herznerven bei ihrer Einwanderung ein bereits pulsierendes Herz vorfinden und beim erwachsenen Säugetier die Entfernung aller extrakardialen Herznerven keine Störung des Herzautomatismus nach sich zieht. Es gelang mir[1], Kaninchen mehrere Wochen, einen Hund über acht Monate nach Entfernung der extrakardialen Herznerven am Leben zu erhalten, ohne daß der Herzschlag besondere Unregelmäßigkeiten aufgewiesen hätte. Der Tod der Kaninchen erfolgte an Pneumonie infolge von Mitverletzungen der Lungenvagi, der Tod des Hundes infolge experimenteller Vergiftung mit Strophantin. Sehen wir von den seltenen Fällen ab, wo die überstarke Reizung der extrakardialen Herznerven die Koordination des Herzschlages vernichtet, so beschränkt sich die physiologische Rolle der extrakardialen Herznerven der Säugetiere auf eine Regulierung der Herzschläge in bezug auf Stärke und Zahl. Eine Kontraktion der Herzmuskelzellen kann normalerweise durch Reizung extrakardialer Herznerven nicht hervorgerufen werden, weil das normale Herz sich niemals in Ruhe befindet, und auch bei stillstehendem Herzen wird die Reizung extrakardialer Herznerven mit einer einzelnen Kontraktion nicht beantwortet.

Weit wichtiger als die Entfernung der extrakardialen Herznerven wäre die Ausschaltung des gesamten Nervensystems des Herzens, das heißt der Ganglienzellen und Nervenfasern in der Herzwand, für ein Verständnis des Automatismus des Herzens, wird doch von verschiedenen Forschern die Automatie beim erwachsenen Säugerorganismus als eine nur gewissen Ganglienzellen zukommende Eigenschaft angesehen. Unter einer automatischen Bewegung im weitesten Sinne, d. h. einer (scheinbar) von selber ablaufenden Bewegung, versteht der allgemeine Sprachgebrauch jede Bewegung, deren Ursache wir in den bewegten Gegenstand hinein verlegen,

[1] Vgl. den kurzen Bericht über meinen Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Hamburg (1901) in der *Berliner klin. Wochenschr.* 1901. S. 1069.

im Gegensatz zu einer mitgeteilten Bewegung, bei welcher die bewegte Umgebung einen Körper zur Mitbewegung veranlaßt; im engeren Sinne nennt der allgemeine Sprachgebrauch einen Körper automatisch tätig, der eine mitgeteilte Bewegung mit einer Reihe geordneter Bewegungen beantwortet. Auch der Sprachgebrauch der Physiologen unterscheidet eine Automatie im weiteren und eine Automatie im engeren Sinne. Unter einer automatischen Bewegung im weiteren Sinne verstehen einzelne Autoren jede Bewegung, deren Ursache nicht in einer Nervenreizung gelegen ist; die sogenannte idiomuskuläre Kontraktion, die paralytische Sekretion von Drüsen nach Entfernung der zugehörigen Sekretionsnerven, die Kontraktion eines von seinen Nerven getrennten, glatten Muskels infolge des Reizes durch Erstickungsblut kann man in diesem weitesten Sinne eine automatische Bewegung nennen; für gewöhnlich wird aber von den Physiologen Automatie in viel engerem Sinne gebraucht und darunter, soviel ich entnehmen kann, die Fähigkeit verstanden, einen konstanten Reiz mit einer Reihe geordneter Bewegungen zu beantworten; wollten wir den Begriff noch enger fassen und auch die Erzeugung der zu den Bewegungen nötigen Reize in das automatisch tätige Organ verlegen, so bliebe uns die embryonale Herzmuskelzelle als einziges Beispiel für Automatie übrig, da nur von dieser bekannt ist, daß sie, ohne zugeleitete äußere Reize, rhythmische Bewegungen auszuführen imstande ist. Als klassisches Beispiel für Automatie wird dagegen stets das Atemzentrum angeführt, von dem wir wissen, daß es seine rhythmische Tätigkeit nur bei Durchspülung mit Blut ausübt, welches nicht genügend mit Sauerstoff gesättigt ist. Das Atemzentrum besitzt Automatie, weil es den konstanten Reiz des relativ sauerstoffarmen Blutes mit der Entsendung rhythmischer Erregungen beantwortet, doch würde nicht nur der Blutreiz, sondern jeder konstante Reiz, der eine gewisse Stärke nicht überschritte, uns auch bei Speisung des Atemzentrums mit sauerstoffgesättigtem Blute die Automatie des Atemzentrums erkennen lassen.

Wie wir aber den Begriff der Automatie auch definieren mögen, stets lehrt uns eine einfache Betrachtung, daß wir dem Herzen eine höhere Befähigung zu automatisch-rhythmischer Bewegung zuerkennen müssen als dem Atemzentrum; der Automatismus auch des erwachsenen Herzens kann in keinem Falle der Anwesenheit von Ganglienzellen zugeschrieben werden, die nur durch den gleichen Reiz wie die Nervenzellen im Atemzentrum zur Tätigkeit angeregt werden. Sättigen wir das Blut eines erwachsenen Tieres mit Sauerstoff, so soll das Atemzentrum in der gleichen Weise seine Tätigkeit einstellen, wie es beim ausgetragenen Fötus in Ruhe verharrt, solange der Plazentarkreislauf für genügende Sauerstoffzufuhr Sorge trägt. Auch beim erwachsenen Tier gibt es, solange es sich in Apnoe befindet, keine sicher nachgewiesene, automatisch tätige Ganglienzelle; wir wissen freilich, daß das Herz, unbeirrt durch die Sauerstoff-

zufuhr, rhythmisch tätig ist, müssen es aber noch zweifelhaft lassen, ob die Ganglienzellen im Herzen oder gewisse Herzmuskelzellen als Ursache der automatischen Herzpulsationen anzusehen sind.

Der Automatismus der Ganglienzellen ist seiner Entstehung nach etwas ganz anderes als der Automatismus der Muskelzellen. Während die Herzmuskelzellen vermöge ihrer refraktären Periode einen konstanten hinreichend starken Reiz mit einer Reihe rhythmischer Kontraktionen beantworten und bei genügend gesteigerter Anspruchsfähigkeit für Reize, auch ohne Zufuhr äußerer Reize, automatisch tätig sein können, vermutlich weil die durch eine Kontraktion ausgelösten Dehnungsreize den Anstoß zur nächsten Kontraktion abgeben können, vermögen Ganglienzellen nur bei konstanter Zufuhr schwacher Reize rhythmische Erregungen zu entsenden, dank ihrer Befähigung, schwache Reize zu einer geringeren Zahl stärkerer Erregungen zu summieren. Diese Befähigung zur Summation schwacher Reize besitzt jede Ganglienzelle, ebenso wie jede Muskelfaser infolge ihrer refraktären Periode die Anlage zur automatisch-rhythmischen Tätigkeit besitzt. Gelingt es, die direkte Muskelerregbarkeit zu steigern und zugleich die allzu kurze refraktäre Periode der Skelettmuskulatur zu verlängern, so müssen auch die Skelettmuskeln automatisch-rhythmische Zuckungen ausführen. In der Tat beobachtet man auch, daß Skelettmuskeln, wenn durch Kälte ihre Erregbarkeit gesteigert ist, den konstanten Reiz gewisser Salzlösungen mit einer Reihe rhythmischer Zuckungen beantworten, eine Tatsache, die zuerst von Biedermann beobachtet worden ist. Die Automatie der Ganglienzellen beruht auf dem Vermögen zur Summation; die Automatie der Muskelzellen auf der Länge der refraktären Periode; wie eine Automatie von peripheren Nervenfasern zustande kommen soll, ist nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse von den Eigenschaften der Nervenfasern nicht zu sagen.

Die embryonale Herzmuskelzelle besitzt die Fähigkeit der inneren Reizerzeugung und der Umwandlung dieser selbstgeschaffenen Reize in rhythmische Bewegung. Welche Befähigung zu automatischer Tätigkeit besitzt nun die Muskelzelle des ausgewachsenen Säugetierherzens?

Es steht fest, daß jede Herzmuskelzelle des erwachsenen Herzens noch die Fähigkeit besitzt, einen konstanten Reiz automatisch mit einer Reihe von Kontraktionon zu beantworten, indem sie den konstanten Reiz wegen der Länge ihrer refraktären Periode in eine Reizreihe verwandelt ohne der Mithilfe irgendwelcher Ganglienzellen zu bedürfen. Weniger sicher erscheint es, ob die Erregbarkeit der Muskelzellen beim erwachsenen Tier noch eine so hohe ist, daß ohne Zufuhr von Reizen jede Kontraktion eine nachfolgende auslöst. Der Ausfall der Stanniusschen Versuche scheint dafür zu sprechen, daß, wenn überhaupt diese Befähigung zur automatischen Reizerzeugung der Muskelzellen geblieben ist, dies nur für einen kleinen Teil der Herzmuskelzellen Geltung haben kann. Gelänge

es uns, das gesamte Nervensystem des Herzens auszuschalten, ohne völligen Stillstand des Herzens hervorzurufen, so müßten wir auch die Fähigkeit der automatischen Reizerzeugung der Herzmuskulatur des erwachsenen Tieres zuschreiben.

Durch Kälte und durch Nikotin gelingt es uns anscheinend, das gesamte Nervensystem von Tieren auszuschalten, ohne daß es zum Erlöschen der rhythmischen Herztätigkeit zu kommen braucht; nur muß man dafür sorgen, daß die extrakardialen Herznerven der mit Nikotin vergifteten Tiere vorher durchtrennt werden, damit nicht das Herz durch Erregung der Vaguszentren angehalten werde. Injiziert man Fröschen nach Durchtrennung der Vagi subkutan 0,3 bis 0,5 g Nikotinum purum, also eine enorme Dosis, welche die Gewebsflüssigkeiten des ganzen Frosches in eine hochprozentige Nikotinlösung verwandelt, so geht in wenigen Stunden die Reflexerregbarkeit sowie die direkte Erregbarkeit des Zentralnervensystems verloren, kurze Zeit danach ist auch die Erregbarkeit der peripheren Nerven erloschen, während das Herz schwache, aber rhythmische Kontraktionen ausführt. Die quergestreifte Muskulatur ist in einzelnen Fällen mit stärksten Induktionsströmen noch direkt erregbar, wenn das Herz seine Tätigkeit einstellt; ich habe aber wiederholt bei solchen Fröschen rhythmische Herzkontraktionen beobachtet zu einer Zeit, wo die direkte Erregbarkeit auch der Skelettmuskeln völlig erloschen war, wo also kein Teil und kein Organ mehr Bewegungsfähigkeit verriet als das sich rhythmisch zusammenziehende Herz. Bei Fröschen mit erhaltenen Vagi stellt gewöhnlich das Herz sehr bald seine Tätigkeit ein.

Ganz analoge Resultate erhielt ich bei Säugetieren, Kaninchen und Hunden, wenn die Tiere durch Abkühlung getötet wurden, wobei mir intravenös injizierter Nebennierenextrakt die Ausdauer des Herzens erheblich zu erhöhen schien.

Versuch: Junger Hund, 5 Wochen alt, wird durch Äther narkotisiert und durch kaltes Wasser bis zu einer Analtemperatur von 20° abgekühlt. Darauf erhält der Hund den Kochsalzextrakt von drei Kaninchennebennieren intravenös und wird darauf noch stärkerer Kälte ausgesetzt.

Nach acht Stunden war die Analtemperatur auf 8° gesunken, die Atmung stand still. Bei Öffnung des Thorax zeigen sich rhythmische Wellen der Ventrikelmuskulatur, die Herzohren stehen still. Es wird künstliche Atmung eingeleitet. Temperatur hinter dem Herzen 10°.

Eine Reizbarkeitsprüfung der Organe mit stärksten Induktionsströmen ergab: Die Reflexerregbarkeit war erloschen, die Erregbarkeit der peripheren Nerven war erloschen, Reizung der Vagi und Accelerantes ohne jeden Erfolg auf das Herz. Reizung der sympathischen Nerven ohne Erfolg, Reizung von Pupille, von Magen, Darm und Harnblase ohne jeden Erfolg. Reizung der Skelettmuskeln ohne jeden Erfolg; Reizung der stillstehenden Herzohren führt zu rhythmischen Kontraktionen derselben, welche

auch nach Aufhören der Reizung fortdauern. Nach 2 Stunden erstarben allmählich trotz der Wiedererwärmung die Herzbewegungen.

Wir sehen also auch in diesem Falle, der bei Kaninchen mit gleichem Erfolge wiederholt werden konnte, daß die Automatie des Herzens nicht erlischt, wenn das Zentralnervensystem des Tieres, soweit es einer Prüfung zugänglich ist, ausgeschaltet wird, auch nicht dann, wenn das periphere Nervensystem seine Tätigkeit einstellt; vielmehr kann das Herz, welches im Embryo zuerst von allen Organen seine Tätigkeit aufnimmt, diese noch fortsetzen, wenn in allen anderen Organen jede Bewegung und jede Reizbarkeit erloschen ist.

Mir scheinen diese Versuche dafür zu sprechen, daß die Befähigung zu automatischer Tätigkeit auch in erwachsenen Säugetierherzen nicht an das Vorhandensein funktionierender Ganglienzellen gebunden ist.

Über den Ursprung und den Verlauf der herzhemmenden Fasern.

Von

Dr. M. Schaternikoff in Moskau und Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

Obwohl über 55 Jahre verflossen sind seit der Entdeckung der Gebrüder Weber, daß das Herz der Säugetiere durch Reizung im Halsvagus verlaufender Nervenfasern zum zeitweiligen Stillstand gebracht werden kann, und obwohl eine umfangreiche Literatur von den zahlreichen Untersuchungen Zeugnis ablegt, welche angestellt worden sind, um diese geheimnisvolle Hemmungswirkung dem Verständnis näher zu führen, kann bis heute weder der Ursprung, noch der Verlauf, noch die Endigung dieser herzhemmenden Fasern als sicher festgestellt angesehen werden, ebenso wenig wie der rätselhafte Mechanismus ihrer Funktion. Während über den Ursprung der herzhemmenden Fasern keine experimentellen Untersuchungen bisher vorliegen, haben zahlreiche Forscher mit verschiedenen Methoden den Verlauf dieser Nervenfasern in dem Wurzelgebiet des 9. bis 11. Hirnnerven zu bestimmen versucht, sind aber dabei zu so widersprechenden Resultaten gelangt, daß es nötig erschien, mit einer einwandfreien Methode eine Nachprüfung der vorliegenden Angaben vorzunehmen.

Heidenhain[1] widersprach zuerst der herrschenden Ansicht, daß die herzhemmenden Fasern dem Vagus zuzurechnen seien und glaubte nachweisen zu können, daß diese Fasern aus dem Wurzelgebiet des Accessorius stammen, um sich distal vom Foramen jugulare den Vagusfasern anzuschließen. Er gibt an, daß nach Ausreißung des Accessorius im Foramen jugulare die herzhemmenden Fasern mit durchrissen würden und daß nach Degeneration der von ihrem trophischen Zentrum getrennten Fasern Reizung des Vagus keine hemmende Wirkung auf das Herz mehr ausüben solle.

Zu entgegengesetzten Resultaten wie Heidenhain kam Grossmann[2], welcher durch elektrische Reizung der Wurzelfasern bei ihrem Austritt aus dem verlängerten Marke feststellte, daß die unteren Wurzelfasern des mittleren Bündels ebenso wie die obersten Fasern des untersten Bündels herzhemmende Fasern enthielten, daß also Vagus und Accessorius gemein-

---

[1] Heidenhain, Studien aus dem physiologischen Institut zu Breslau. Zitiert nach van Gehuchten. *Bull. de l'Acad. royal belgique de méd.* 1901. IV. Serie. T. XV. Nr. 2. p. 20.

[2] Michael Grossmann. Über den Ursprung der Hemmungsnerven des Herzens. *Pflügers Archiv.* 1895. Bd. LIX. S. 1.

sam als Ursprung der herzhemmenden Fasern anzusehen seien. In jüngster Zeit berichtete nun wieder Cadmann[1], daß bei Hunden, Katzen und Affen nur im untersten Wurzelbündel, also nur im Wurzelgebiet des Accessorius. herzhemmende Fasern aus dem verlängerten Marke austreten; Cadmann gegenüber fand aber van Gehuchten[2], daß vom Accessorius nur sehr wenige zentrifugale Fasern sich dem Vagus beigesellen, und diese wenigen Fasern sollten sämtlich in Nervus laryngeus inferior zum Kehlkopf verlaufen. Nach dem Befund von van Gehuchten, der sich der Degenerationsmethode zum Nachweis des Verlaufes der zentrifugalen Nerven bediente, könnte also der Accessorius überhaupt keine herzhemmenden Fasern enthalten.

Rechnet man zu den oben erwähnten Versuchsresultaten noch den Befund von herzhemmenden Fasern im Hypoglossus[3] und die Angabe von E. H. Hering[4], daß auch im Nervus depressor herzhemmende Fasern verlaufen können, so leuchtet ein, daß die bisherigen, so widersprechenden Versuchsresultate kein klares Bild von dem Verlaufe der herzhemmenden Fasern haben liefern können.

Variationen im Verlaufe peripherer Nervenfasern sind ein so gewöhnlicher Befund bei allen Arten von Nervenfasern, daß es nahe läge, ein gleiches Verhalten bei den herzhemmenden Fasern zur Erklärung der Differenz der Versuchsresultate bei den verschiedenen Forschern heranzuziehen, wenn nicht eigene Versuche über den Ursprung dieser Fasern es ausgeschlossen erscheinen ließen, daß der Accessoriuskern als Ausgangspunkt der herzhemmenden Fasern angesehen wird.

Reizt man die Accessoriuskerne im Seitenhorne des Rückenmarkes, so erhält man selbst dann keine Herzhemmung, wenn bei nicht kurarisierten Tieren die reflektorische Reizung des Herzhemmungszentrums möglich ist. Die elektrische Reizung wurde in der Regel so vorgenommen, daß von der Induktionsrolle aus eine mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Schwammelektrode in das Rektum des Tieres geschoben wurde, wo sie durch den reflektorischen Sphinctertonus in ihrer Lage festgehalten wurde, während als Reizelektrode eine lackierte, nur an der Spitze blankgefeilte Nadel diente. Bei nicht übermäßiger Stromstärke ist man bei dieser Anordnung sicher, eine punktförmige Reizung zu erzielen und die Funktion der durchstochenen Hirnteile unverletzt zu erhalten, wie der andauernde Effekt häufig wiederholter Reizungen beweist. In einigen Fällen wurde mit demselben Resultat mit einer Platinelektrode gereizt, deren dünne

[1] Cadmann. The position of the respiratory and cardio-inhibitory fibres in the rootlets of the IX.—XI. cranial nerves. *Journal of Physiology*. 1900. Vol. XXVI. p. 42.

[2] A. a. O.

[3] Rauber, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 1900.

[4] E. H. Hering, Anormales Vorkommen von Herzhemmungsfasern im rechten Depressor. *Pflügers Archiv*. Bd. LVII. S. 77—79.

Drähte mit zwei feinen Knöpfchen endigten. Trotz der Möglichkeit der Bildung von Stromschleifen wurde auch bei dieser letzteren Anordnung vom Rückenmark aus keine Herzhemmung beobachtet. Die Hemmungswirkung auf das Herz wurde an der Senkung der Blutdruckkurve beobachtet, die ein mit der Karotis der Tiere verbundener Gad-Cowlscher Tonograph aufzeichnete.

Um die Lage des herzhemmenden Zentrums in der Medulla oblongata genau festzustellen, ist es natürlich nötig, jeden Reflex auf dieses Zentrum von einer anderen Stelle des Zentralnervensystems aus vorher auszuschalten, da bei kräftiger Reizung fast jedes beliebigen sensiblen Nerven und vor allem bei Reizung der Hinterstränge des Rückenmarkes Herzhemmung erzielt werden kann. Um diese Reflexe auszuschalten, ist es nur nötig, die Tiere genügend stark zu kurarisieren. Da bei kurarisierten Tieren selbst maximale Reizung des Ischiadicus keine herzhemmende Wirkung mehr erkennen läßt, muß wohl das Kurare nicht nur die motorischen Endbäumchen in der quergestreiften Skelettmuskulatur lähmen, sondern auch die Endbäumchen der kollateralen der sensiblen Nerven, welche die Ganglienzellen umspinnen, von denen die herzhemmenden Fasern ihren Ursprung nehmen. Das Kurare lähmt dagegen nicht die Endigungen der herzhemmenden Fasern in den Herzganglien oder der Herzmuskulatur selber, da die elektrische Reizung der Medulla in der Gegend der Vaguskerne bei kurarisierten Tieren Herzhemmung hervorruft.[1] In der Gegend der Vaguskerne und des Hypoglossuskernes scheint das Zentrum für die herzhemmenden Fasern zu liegen, die von hier aus, wie die folgenden Versuche zeigen, auf den verschiedensten Wegen sich zum Herzen hinbegeben können, denn die Reizung der anderen Stellen des Zentralnervensystems bleibt bei kurarisierten Tieren wirkungslos.

Es ist hervorzuheben, daß wir bei Reizung des Bodens der Rautengrube, der auch zentrifugal wirkende Ganglienzellen enthalten soll, selbst bei nicht kurarisierten Tieren niemals Herzhemmung erzielen konnten. Bei diesen muß man nur sorgfältig darauf achten, die Fortsetzung der Hinterstränge zu vermeiden, welche die Rautengrube einfassen, da sonst schon bei schwachen Strömen Herzhemmung beobachtet wird. Berührte man mit der Nadel allein den Boden der Rautengrube, so blieb jede negativ-chronotrope Wirkung aus.

Die von François-Frank beschriebenen Reflexe von der Großhirnrinde auf das Herz sind nur bei nicht kurarisierten Tieren zu erhalten und auch dann nur bei Anwendung so starker Ströme, daß Krämpfe gleichzeitig auftreten. Die Existenz eines übergeordneten Hemmungszentrums für das

[1] Dieses differente Verhalten des Kurare gegen die verschiedenen Arten von Nervenendigungen und namentlich das Verhalten dieses Giftes gegen das sympathische Nervensystem verdiente wohl eine eingehendere Prüfung und Anwendung, als ihm bisher zuteil geworden ist.

Herz in der Großhirnrinde ließ sich trotz zahlreicher darauf gerichteter Experimente nicht nachweisen, da bei Reizung der Großhirnrinde mit schwachen Strömen von keiner Stelle aus Herzhemmung sich erzielen ließ, ebenso blieb die Reizung der verschiedenen Teile des Kleinhirns stets wirkungslos.

In Übereinstimmung mit der Ansicht, daß in der Gegend der Vaguskerne das Zentrum für die herzhemmenden Fasern gelegen sei, standen auch die Ergebnisse der Versuche, welche über den Verlauf dieser Fasern Aufklärung geben sollten. Eine Nachprüfung der von Heidenhain[1] angegebenen Versuche, bei welchen einige Wochen nach Ausreißung des Nervus accessorius im Foramen jugulare die herzhemmenden Fasern degeneriert gefunden werden sollten, führte bei Kaninchen, Hund und Affe (Cynocephalus hamadryas) zu völlig entgegengesetzten Resultaten. 14 bis 20 Tage nach Ausreißung des Nervus accessorius im Foramen jugulare konnten durch Reizung des gleichseitigen Halsvagus mit Induktionsströmen das Herz zu längerem Stillstand gebracht werden, auch nach Durchschneidung des Vagus auf der anderen Seite, wodurch eine Täuschung durch reflektorische Reizung des Vagus der anderen Seite ausgeschlossen werden sollte. Ebensowenig konnte bei direkter stärkster elektrischer Reizung der Accessoriusfasern jemals bei den oben genannten Tieren eine Hemmungswirkung auf das Herz erzielt werden. Die Kurven zeigten in einigen Fällen eine Beschleunigung der Herzaktion unter Ansteigen des Blutdruckes.

Die Reizung der Accessoriusfasern wurde in der Weise vorgenommen, daß die Membrana occipitalis der Tiere sorgfältig freigelegt, unter Vermeidung von Blutungen durch einen Kreuzschnitt mit einem kleinen sichelförmigen Messer gespalten wurde, und dann die Seitenränder der Medulla oblongata durch Abziehen der Zipfel freigelegt wurden. War kein Tröpfchen Blut bei der Operation in den Subduralraum geflossen, so war es nunmehr ein Leichtes, mit einem stumpfen Häkchen den Accessorius zu fassen und herauszuziehen, wobei er in der Länge von einigen Zentimetern sich vom Rückenmarke ablöste. Auf die Reizelektroden aufgelegt und mit Induktionsströmen selbst bei übereinandergeschobenen Rollen des Induktoriums gereizt, ließen die Accessoriusfasern in Übereinstimmung mit dem negativen Effekt der direkten Reizung der Accessoriuskerne keine Herzhemmung erkennen.

Zu dem gleichen Resultate führten Versuche, bei welchen das verlängerte Mark nach Ausreißung der beiderseitigen Accessorii an der Medulla oblongata in der eben beschriebenen Weise mit der Nadelelektrode gereizt wurde. Stets trat eine so energische Herzhemmung in Erscheinung, daß die ausgerissenen Accessorii keinen wesentlichen Teil der herzhemmenden Fasern enthalten haben konnten, wenn natürlich auch

[1] A. a. O.

mit der am meisten kopfwärts gelegenen Accessoriuswurzel vereinzelte hemmende Fasern ausgetreten sein konnten, deren Ausfall keinerlei Bedeutung besaß, und welche ihrem Ursprunge nach mit dem Accessorius nichts zu tun hatten.

Der überwiegende Anteil der herzhemmenden Fasern beim Kaninchen tritt mit den eigentlichen Vaguswurzelfasern, dem mittleren Bündel GROSSMANNS, aus dem verlängerten Marke aus. Wurde bei Kaninchen nach Durchtrennung des linken Halsvagus das Wurzelgebiet des 9. bis 11. Hirnnerven in der oben beschriebenen Weise freigelegt und das oberste Wurzelbündel sowie die Accessoriuswurzeln, das unterste Wurzelbündel, durchrissen, so trat bei Reizung in der Gegend der Vaguskerne stets eine Hemmungswirkung auf das Herz ein, welche sich in ihrer Stärke nicht wesentlich von der Wirkung vor Durchreißung des obersten und untersten Bündels unterschied. Die Vaguswurzeln mußten also den bei weitem größten Teil der herzhemmenden Fasern enthalten haben.

Niemals beobachteten wir ein Ausbleiben der Wirkung bei der stets einseitigen Vagusreizung, wohl aber war in manchen Fällen nach Durchreißung von Wurzelfasern die Hemmungswirkung so schwach geworden durch die oft unvermeidliche Zerrung der stehengebliebenen Bündel, daß es eines Kunstgriffes bedurfte, um die Hemmungswirkung auf das Herz deutlich hervortreten zu lassen. Während nämlich bei unverletzten Tieren, die durch die Medullareizung stets miterregten Acceleratoren nicht imstande sind, die Wirkung der herzhemmenden Fasern zu kompensieren, tritt bei Schädigung der letzteren oft nur die acceleratorische Wirkung zutage, ein erneuter Beweis für das antagonistische Verhalten der accelerierenden und der hemmenden Herznerven. Um die Anwesenheit von ganz vereinzelten herzhemmenden Fasern noch nachweisen zu können, mußten die Accelerantes cordis entfernt werden, was durch Ausreißen der untersten Hals- und obersten Brustganglien auf beiden Seiten unschwer ausgeführt werden konnte[1]. Nach dieser Hilfsoperation trat in allen Fällen, wo das Vaguswurzelbündel erhalten war, bei Reizung der Medulla starke Hemmungswirkung auf das Herz ein, selbst dann, wenn vor der Ausrottung der Accelerantes nur Andeutungen von dieser Wirkung auf den Kurven sichtbar waren. Entgegen den Beobachtungen von HEIDENHAIN und CADMAN wurden also in allen Fällen herzhemmende Fasern im Vaguswurzelbündel gefunden, während die obersten Accessoriuswurzeln nur ganz vereinzelt einige wenige Fasern enthalten haben konnten, welche nicht aus den Accessoriuskernen stammen.

[1] Alle Versuche, bei welchen Besonderes nicht vermerkt ist, wurden an Kaninchen ausgeführt, die sich wegen der Zugänglichkeit ihrer Medulla oblongata und wegen des gesonderten Verlaufes von Vagus und Sympathikus besonders für solche Versuche eignen. Bei Hunden und Katzen ist die Entfernung aller Accelerantes eine recht schwierige Operation.

Ebensowenig wie in den Accessoriuswurzeln konnte in den obersten Wurzelbündeln mit Sicherheit die Anwesenheit hemmender Fasern konstatiert werden. Wurde das Vaguswurzelbündel durchrissen nach Ausrottung der Accessorii, so war zwar in einigen Fällen durch starke Reizung der Medulla oblongata noch eine schwach hemmende Wirkung auf das Herz zu erzielen, aber diese hielt in unverminderter Stärke an, wenn auch diese obersten Wurzelbündel noch durchtrennt wurden. Die Versuche sprachen also für eine Abwesenheit von hemmenden Fasern in den obersten Wurzelbündeln, in welchen auch keiner der früheren Untersucher herzhemmende Fasern bisher gefunden hatte. Da in diesen obersten Wurzelbündeln die Nervenfasern für den Oesophagus und die wichtigen, für das Kaninchen sogar unentbehrlichen Hering-Breuerschen Lungenfasern verlaufen, so bot der Nachweis der Abwesenheit von herzhemmenden Fasern die Möglichkeit, die herzhemmenden Fasern zu durchreißen unter Erhaltung der Lungen-, Magen- und Oesophagusnerven[1].

Die Möglichkeit, daß ganz vereinzelt einige herzhemmende Fasern auch die oberen Wurzelbündel als Austrittsweg benutzen, ebenso wie die obersten Accessoriuswurzeln, soll um so weniger geleugnet werden, trotzdem die Anwesenheit solcher Fasern sich nicht nachweisen ließ, als unsere Versuche gezeigt haben, daß einige dieser Fasern ganz außerhalb des Wurzelgebietes des 9. bis 11. Hirnnerven sich zum Herzen begeben, da nach Durchtrennung beider Glossopharyngei, Vagi und Accessorii noch Hemmungswirkung auf das Herz bei Medullareizung erzielt werden konnte. Es ist oben bereits darauf hingewiesen, daß man im Hypoglossus und Depressor cordis herzhemmende Fasern gefunden hat, in unseren Versuchen mußten solche mit den Nervi accelerantes zusammen ausgetreten und zum Herzen gelangt sein, da Durchtrennung der Verbindung von Hypoglossus und Vagus sowie Durchtrennung des Nervus depressor die Wirkung nicht aufhob.

Der Antagonismus zwischen Accelerantes und herzhemmenden Fasern, sowie die besondere Variabilität des Verlaufes dieser beiden Arten von Nervenfasern, sowie die nachgewiesene Entbehrlichkeit der herzhemmenden Fasern, deren Durchschneidung keine Degeneration des Herzmuskels zur Folge hat, weisen darauf hin, daß wir die herzhemmenden Fasern als sympathische Fasern anzusehen haben, welche sich in der gleichen Weise dem Vagus größtenteils angeschlossen haben wie die sympathischen, pupillenverengernden Fasern dem Okulomotorius. Nach der Analogie der übrigen sympathischen Fasern dürfen wir erwarten, daß auch diese Nervenfasern sich nicht direkt zum Herzmuskel hinbegeben, sondern wie alle zentrifugalen markhaltigen sympathischen Nervenfasern interzentrale Bahnen darstellen, welche an einer sympathischen Ganglienzelle endigen. Das

[1] Dieser Befund wurde von einem von uns (Friedenthal) verwertet bei der Entfernung aller extrakardialen Herznerven.

Ausbleiben der Herzmuskeldegeneration nach Durchtrennung der herzhemmenden Fasern weist darauf hin, daß diese nicht in dem Sinne als trophische Fasern aufzufassen sind wie die Nerven der quergestreiften Skelettmuskulatur. Keine bisher bekannte Tatsache spricht dafür, daß die herzhemmenden Fasern sich in einer wesentlichen Beziehung von den übrigen Vasodilatatoren unterscheiden, wie denn das gesamte Herz physiologisch wie anatomisch nur als eine besonders differenzierte Strecke von Blutgefäßwandung anzusehen ist. Wie das Herz zeigen auch Venen und Arterien rhythmische Schwankungen ihrer Weite, und wie das Herz bei Vagusreizung stehen die Blutgefäße bei Reizung der Dilatatoren in Diastole still.

Zusammenfassung.

1. Die herzhemmenden Fasern entspringen in der Medulla oblongata in der Gegend der Vaguskerne und des Hypoglossuskernes.

2. Die Accessoriuskerne entsenden keine herzhemmenden Fasern.

3. Die Hauptmenge der herzhemmenden Fasern verläuft in den Vaguswurzelbündeln, der Accessorius führt in der Regel keine herzhemmenden Fasern, ein Teil dieser Fasern kann mit den Nervi accelerantes gemeinsam verlaufen außerhalb des Wurzelgebietes des 9. bis 11. Hirnnerven.

4. Das oberste Bündel Grossmanns enthält in der Regel keine herzhemmenden Fasern.

5. Die herzhemmenden Fasern sind als den Vasodilatatoren in vieler Hinsicht analoge, zum Sympathikus gehörige Nervenfasern anzusehen.

Nachschrift.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit erhielten wir Kenntnis von der interessanten Arbeit von Kohnstamm[1], in welcher ebenfalls der Ursprung der Herzfasern im Vagusgebiet, und zwar im dorsalen Vaguskern, gefunden wurde. Unsere Versuche sprachen allerdings insofern gegen eine Lage der Ganglienzellen unmittelbar am Boden der Rautengrube, als wir bei Reizung an der Innenfläche des vierten Ventrikels niemals Herzstillstand beobachteten, sondern stets nur bei Einstechen der Nadel in tiefere Schichten, doch geht auch aus der Arbeit von Kohnstamm die Nichtbeteiligung des Accessorius an der Entsendung von herzhemmenden Fasern klar hervor.

[1] Kohnstamm, Zur Anatomie und Physiologie der Vaguskerne. *Neurologisches Zentralblatt.* 1901. No. 16. S. 767.

Über die Entfernung der extrakardialen Herznerven bei Säugetieren.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

Schon die Tatsache, daß mit alleiniger Ausnahme der quergestreiften Skelettmuskulatur alle Organe des tierischen und menschlichen Organismus vom sympathischen Nervensystem innerviert werden, und auch abgesehen von der direkten Innervation vom Sympathikus aus durch die von sympathischen Nerven regulierte Blutzufuhr in bezug auf ihre Funktion in einer zweiten innigen Beziehung diesem noch so rätselhaften Nervensystem unterstellt sind, weist auf die Wichtigkeit der Erforschung der Beziehungen zwischen den vom Sympathikus innervierten Organen und dem zerebrospinalen Nervensystem hin. An einer Reihe von Organen, wie dem Uterus, der Harnblase, dem Magen, konnte bereits gezeigt werden, daß völlige Trennung vom zerebrospinalen Nervensystem anscheinend ohne Schädigung der Funktion ertragen werden kann, und namentlich die berühmten Versuche von Goltz an Hunden, denen er nur Teile des Gehirns und das verlängerte Mark unzerstört gelassen hatte, während Rückenmark und Großhirn völlig ausgeschaltet waren, hatten die Unabhängigkeit der vom Sympathikus innervierten Organe für die vegetativen Funktionen dargetan.

Nur die völlige Trennung des Herzens vom Zentralnervensystem war bisher aus später zu besprechenden Gründen noch nicht gelungen, trotzdem das Herz durch seine Querstreifung in seinem histologischen Bau der Skelettmuskulatur am nächsten steht, und es gerade beim Herzen am zweifelhaftesten bleiben mußte, ob wie beim Skelettmuskel in den meisten Fällen Degeneration die Folge der Durchtrennung der zuführenden Nerven sein würde, wie bereits behauptet worden war, oder ob das Herz, wie die glattmuskeligen Organe, genügende Regulierungsmechanismen in sich selber trüge, um auch nach völliger Isolierung seine Funktion in einer für den Gesamtorganismus ausreichenden Weise würde ausüben können. Wohl weiß man, daß das herausgeschnittene Herz noch lange seine rhythmische Tätigkeit fortsetzen kann, besonders bei Speisung mit geeigneten Flüssigkeiten, und bei dem trägen Herz der Kaltblüter hat man sogar noch eine Woche nach der Herausnahme Pulsationen beobachtet, allein diese Beobachtungen reichten doch nicht aus, um die Möglichkeit einer völligen, dauernden Isolierung des Herzens im lebenden Säugetierorganismus vorhersehen zu können. Da das Herz seine Ganglien zum Teil in seinem Innern

eingeschlossen, vor jedem chirurgischen Eingriff vorläufig geschützt, trägt, so ist ein Versuch, der der Durchtrennung eines peripheren Nerven analog wäre, am Herzen wie auch an vielen anderen vom Sympathikus innervierten Organen, welche ebenfalls wie Magen, Darm und Uterus Ganglienzellen und Muskulatur in mechanisch untrennbarer Verbindung enthalten, nicht ausführbar. Bei den vom Sympathikus innervierten Drüsen ist eine völlige Trennung des Organs von seiner Innervation aber möglich und vielfach ausgeführt und hatte in den untersuchten Fällen zu einer paralytischen Sekretion und darauffolgenden Verödung der Drüse geführt. Es muß also betont werden, daß die Trennung des Herzens vom Zentralnervensystem uns keinen Aufschluß gewähren kann über die Frage, ob die Herzmuskulatur nach Trennung vom sympathischen Nervensystem noch imstande wäre, eine für den Organismus ausreichende dauernde Arbeit zu leisten, ein solches Resultat muß sogar nach Analogie der allein möglichen völligen Entnervung von Drüsen als recht unwahrscheinlich bezeichnet werden.

Ist die Entfernung der letzten zur Herzmuskulatur direkt führenden Nerven ganz unmöglich, so bereitet der Organismus schon der Durchtrennung aller zum Herzen hinführenden extrakardialen Nerven große Schwierigkeiten, die nur allmählich überwunden werden konnten. Bei den so regenerationsfähigen Kaltblütern, wie den Fröschen, bei welchen die herzhemmenden Fasern viel weniger getrennt verlaufen wie bei den höheren Tieren, ist es mir gelungen, Tiere nach Durchschneidung und Ausrottung aller extrakardialen Herznerven über einen Monat am Leben zu erhalten, ebenso gelang es beim Kaninchen und beim Hunde.

Die Entfernung einzelner Gruppen der extrakardialen Herznerven war bisher schon von verschiedenen Untersuchern mit Erfolg ausgeführt worden. So hatte Smirnow die Depressoren durchschnitten und eine Degeneration der sensiblen Endbäumchen im Endokard und Perikard als Folge dieser Operation beobachtet, was dafür spricht, daß diese Fasern ohne Zellunterbrechung von der Herzoberfläche zum Zentralnervensystem bezw. zum oberen sympathischen Halsganglion, zu dem ein Teil der Fasern sich abzweigt, verlaufen. Der Ausfall der Funktion dieser Herznerven für die Regulierung und Steuerung der Herztätigkeit war unmerklich.

Der größte Teil der Nervi accelerantes wurde von H. E. Hering beim Kaninchen entfernt, indem dieser Forscher die Hals- und Brustganglien des Sympathikus ausriß, wobei nur wenige accelerierende Fasern, die in der Bahn der Vagi mit den herzhemmenden Fasern zusammen verlaufen, übrig bleiben. Durch die von ihm angegebene teleakustische Methode stellte Hering fest, daß auch den herzbeschleunigenden Fasern beim Kaninchen ein Tonus zukommt, und daß auch diese Operation, bei der, wie in Gemeinschaft mit Dr. Schaternikoff von mir unternommene Versuche feststellten, stets ein Teil der herzhemmenden Fasern mit entfernt wird, anscheinend ohne Schädigung der Tiere wochenlang ertragen wurde.

Die Tiere waren dauernd munter und nahmen an Gewicht zu. Eine von mir unternommene Nachprüfung, bei welcher der eine Vagus noch mit entfernt worden war, so daß den Tieren ein noch viel kleinerer Teil ihrer extrakardialen Herznerven übrig blieb, führte zu demselben Resultate.

Von den herzhemmenden Fasern hatte Nicolaides angegeben, daß eine doppelseitige Vagotomie von Hunden ohne Schädigung vertragen werde, wenn eine genügend lange Zeit (4 bis 6 Wochen) die zweite Durchschneidung von der ersten trennt, und schon früher war von Meissner und Boruttau angegeben worden, daß bei Schonung eines Nervus recurrens die doppelseitige Vagotomie von Hunden überstanden werde. Einer Nachprüfung dieser Befunde an einem großen Hundematerial ergab jedoch, daß in den meisten Fällen die Hunde bei sechswöchentlichem Aufschub der zweiten Vagotomie ebenso schnell zugrunde gingen, wie nach gleichzeitiger doppelseitiger Vagotomie, und daß ganz vereinzelt einige Tiere ein paar Wochen erhalten bleiben können, aber doch schließlich meistens an Abmagerung und Inanition zugrunde gehen, indem die Tiere den Ausfall der Oesophagus- und Magenfasern nicht ertragen. Da alle gereichte Nahrung unter Hervorwürgen eines schaumigen Schleimes alsbald erbrochen wurde, blieben die Tiere nur so lange am Leben, bis das in ihrem Körper angesammelte Reservematerial an Fett und Eiweiß verbraucht war. Pawlow dagegen gelang es, Hunde auch nach doppelter Vagotomie, also nach Entfernung des größten Teiles der herzhemmenden Fasern, welche allerdings nicht ausschließlich im Vagus verlaufen, dauernd am Leben zu erhalten nach Anlegung einer Oesophagusfistel, welche Schleim und Speichel nach außen zu entleeren gestattete, und gleichzeitiger Anlegung einer Magenfistel, welche es ihm ermöglichte, die mangelnde Regulierung der Salzsäuresekretion nach Durchschneidung der Magenfasern durch Darreichung von Salzsäure oder Soda nach jeder Mahlzeit zu korrigieren. Die Pawlowschen Versuche bewiesen also, daß trotz beiderseitiger Durchschneidung der Hering-Breuerschen Lungenfasern und trotz Fortfalles des größten Teiles der herzhemmenden Nerven und der zum Magen führenden Fasern bei sorgsamster Pflege der Organismus in einem labilen Gleichgewicht erhalten werden kann. Allerdings war es dabei nötig, durch beständige Titration des Mageninhaltes den Ausfall der Fasern zum Magen zu ersetzen, und selbst dann führte, wie Pawlow beschreibt, die geringste Erkrankung des Verdauungstraktus den Tod des Tieres herbei.

Wie schon oben erwähnt, hatten in Gemeinschaft mit Dr. Schaternikoff unternommene Versuche gezeigt, daß herzhemmende und herzbeschleunigende Fasern nicht so getrennt verlaufen, daß eine isolierte Durchtrennung der einen oder der anderen möglich ist. Um wirklich alle hemmenden oder alle beschleunigenden Fasern zu durchtrennen, ist es nötig, alle extrakardialen Herznerven überhaupt zu entfernen. Schon früher

waren hemmende Fasern im Nervus depressor aufgefunden sowie im Nervus hypoglossus und Nervus laryngeus inferior nachgewiesen worden, doch hatte man solche Befunde für sehr vereinzelte Vorkommnisse gehalten und die Zugehörigkeit der herzhemmenden Fasern zum sympathischen Nervensystem wegen ihres hauptsächlichen Verlaufes im Vagus übersehen.

Um alle extrakardialen Herznerven beim Kaninchen zu entfernen ohne das Leben der Tiere zu gefährden, ist es nötig, mindestens auf einer Seite die Hering-Breuerschen Lungenfasern, sowie die zum Magen und Oesophagus führenden Fasern und auch einen Nervus recurrens zu erhalten. Die Durchschneidung beider Recurrentes wird von Kaninchen im Gegensatz zu Hunden nicht ertragen, ebensowenig wie die Durchschneidung beider Lungennerven, selbst dann nicht wenn ein Nervus recurrens dabei erhalten bleibt. Glücklicherweise verlaufen bei allen untersuchten Säugetierarten, Kaninchen, Hund, Katze und Affe die Magen- und Lungenfasern des Vagus getrennt von den herzhemmenden Fasern in den obersten Wurzelbündeln zur Medulla oblongata, so daß es möglich ist, im Wurzelgebiet des neunten bis elften Hirnnerven die herzhemmenden Fasern zu durchreißen, ohne die Lungen- und Oesophagusfasern zu schädigen. Es genügt durchaus nicht, die Accessorii, wie Heidenhain angab, auszureißen, um alle herzhemmenden Fasern zu zerstören, welche letztere hauptsächlich im mittleren Bündel, der eigentlichen Vaguswurzel, zur Medulla gelangen, mit der Zerstörung der herzhemmenden Fasern ist daher stets eine Durchreißung der Recurrenswurzelfasern verbunden. Hat man daher bei Kaninchen auf der linken Seite die mittleren und unteren Wurzelbündel des zehnten bis elften Hirnnerven zur Entfernung der herzhemmenden Fasern durchrissen, so muß man auf der rechten Seite den Vagus unterhalb des Abganges des Nervus recurrens innerhalb des Brustkorbes durchschneiden, um auf der einen Seite die für das Kaninchen lebenswichtigen Kehlkopfmuskelnerven, auf der anderen Seite die Lungen- und Oesophagusnerven zu erhalten. Exstirpiert man einem so operierten Kaninchen nach Durchschneidung der beiderseitigen Nervi depressores noch das Hals- und Brustganglion des Sympathikus auf jeder Seite, was bei Kaninchen und allen Tieren, die getrennten Vagus- und Sympathikusverlauf am Halse haben, ohne Schwierigkeiten sich ausführen läßt, so hat man dem Tier bei Erhaltung der lebenswichtigen Vagusfasern alle extrakardialen Herznerven durchtrennt.

Beim Affen (Cynocephalus hamadryas) liegen die Verhältnisse ganz ähnlich wie beim Kaninchen, wie denn überhaupt die Affen einschließlich ihrer Unterabteilung „Homo sapiens“ in so vielen anatomischen Merkmalen primitive Verhältnisse bewahrt haben. Bisher ist es mir noch nicht gelungen, die Durchtrennung aller extrakardialen Herznerven mit dauerndem Erfolg an Affen auszuführen.

Sehr viel schwieriger als beim Kaninchen ist die Durchtrennung aller

extrakardialen Herznerven bei den Fleischfressern, namentlich beim Hunde auszuführen, weil bei diesen Tieren Vagus und Sympathikus in eine starke, gemeinsame, bindegewebige Scheide eingeschlossen sind, welche einer Trennung der beiden Nerven sich widersetzt. Außerdem liegen aber bei diesen Tieren die untersten Halsganglien und namentlich die obersten Brustganglien so tief in der Brusthöhle verborgen und so nahe der Pleura gelagert, daß eine Verletzung der Lungenpleura bei der Herausnahme nicht zu umgehen ist. Auch beim Hunde werden zur Entfernung aller extrakardialen Herznerven auf der linken Seite das mittlere und untere Wurzelbündel des Vagus-Accessorius an der Medulla oblongata durchrissen nach Eröffnung des Subduralraumes an der Membrana occipitalis und auf der rechten Seite des Vagus unterhalb des Abganges des Recurrens durchtrennt. Beim Hunde führt übrigens selbst eine beiderseitige Recurrenslähmung nicht immer zum Tode, wenn die Lungennerven einseitig erhalten sind.

Um die Accelerantes beim Hunde entfernen zu können, ohne die Tiere durch doppelseitigen Pneumothorax zu töten, führte ich eine Kanüle in die Trachea und ventilierte durch künstliche Atmung so stark, daß die Tiere in Apnoe gerieten. Da infolge der künstlichen Atmung die Lungen auch bei doppelseitiger Verletzung der Pleura nicht dauernd kollabieren können, ist es auf diese Weise möglich, den Brustkorb so weit wie nötig zu spalten und das Ganglion supremum des Brustsympathikus aufzusuchen und seine nach dem Herzen führenden Verbindungszweige zu durchtrennen. Die Ganglien selber habe ich nach Durchtrennung der Herznerven in der Brusthöhle gelassen. Ebenso bequem ist es jetzt, bei weit eröffnetem Brustkorb die Verbindungen der unteren Halsganglien des Sympathikus mit dem Herzen zu durchschneiden, etwas schwieriger auf der linken Seite den Vagus vom unteren Halsganglion zu isolieren und letzteres zu exstirpieren. Das rechte untere Halsganglion ist durch die Durchschneidung des Vagosympathikus unterhalb des Abganges des Recurrens von jeder Verbindung mit dem Herzen befreit. Nur mit Hilfe der künstlichen Atmung ist man imstande, den Verlauf der extrakardialen Herznerven sich zugänglich zu machen und die Sicherheit zu gewinnen, daß wirklich alles durchtrennt ist. Wird jetzt der Brustkorb wieder geschlossen und sorgfältig luftdicht auch am Halse vernäht, so kann man nach einiger Zeit die künstliche Atmung abstellen und das Tier seiner eigenen Atmung überlassen. Ist die Atmung regelmäßig geworden, so wird die Kanüle aus der Trachea entfernt und die Trachealwunde ebenfalls durch Naht sorgfältig verschlossen. Bei dieser Operationsweise schaden die unvermeidlichen Pleuraverletzungen, welche bei Abwesenheit der künstlichen Atmung durch doppelseitigen Pneumothorax den Tod des Tieres in wenigen Minuten herbeiführen würden, nichts, da die Lunge künstlich gebläht erhalten wird, also nicht kollabieren kann und nach Verschluß der Brust-

höhle die Luft keinen Zutritt zu den Lungen, auch bei offener Pleura, mehr besitzt. Bei verschieden Operationen im Mediastinum, so bei der Unterbindung der Vena cava superior dicht über dem Herzen, hat mir diese Operationsweise gute Dienste geleistet, wenn es darauf ankam, Tiere mit doppelseitiger Pleuraverletzung am Leben zu erhalten.

Es steht zu hoffen, daß die Methode auch in der Lungenchirurgie beim Menschen sich nützlich erweisen wird, es ist ja durchaus nicht unbedingtes Erfordernis, für die Einleitung der künstlichen Atmung eine Kanüle in die Trachea einzubinden.

Auf die oben beschriebene Weise gelingt es, alle extrakardialen Herznerven zu durchtrennen, und so operierte Kaninchen unterscheiden sich 3 Wochen nach Entfernung aller extrakardialen Herznerven anscheinend in nichts Wesentlichem von einem normalen Kaninchen. Ein Hund, welcher bereits 11 Monate die Durchschneidung der herzhemmenden Fasern und über 8 Monate die Entfernung der Accelerantes überlebt hat, zeigt ebenfalls bei flüchtiger Untersuchung kaum eine Abweichung vom Verhalten eine normalen Hundes, während eine Reihe von operierten Tieren nachträglich dadurch zugrunde ging, daß durch Narbenschrumpfung die stehengebliebenen Vagusfasern ebenfalls zur Degeneration gebracht wurden. Um ganz sicher zu sein, daß nicht noch herzhemmende Fasern nach Durchtrennung des mittleren und unteren Bündels der Wurzelfasern zum Herzen verlaufen, wurden 14 Tage nach der Operation, also nach einer Zeit, welche genügt, die Nervenfasern degeneriren zu lassen, der stehengebliebene Halsvagus mit elektrischer Reizung auf das Vorhandensein herzhemmender Fasern geprüft, und bei negativem Reizerfolg selbst bei sehr starken Strömen die Operation für gelungen angesehen.[1] Sehr leicht wird aber bei einer solchen Reizung in der Tiefe der Halswunde die Wunde infiziert und der Erfolg der verschiedenen Operationen in Frage gestellt. Namentlich Kaninchen gingen mir in großer Zahl unter Degeneration des zweiten Recurrens an Schluckpneumonien zurunde.

Eine fernere Erschwerung der Operation, welche nicht in einer Sitzung ausgeführt werden konnte, ist die Widerstandslosigkeit der teilweise operierten Tiere gegen Narkotika, namentlich gegen Chloral. Dosen von 0,3 g pro kg genügten zur Tötung von Kaninchen nach Entfernung eines Teiles der extrakardialen Herznerven, während bei normalen Tieren selbst die dreifache Dosis gut vertragen wird.

Wie leicht erklärlich, bieten die Tiere bei einseitiger Erhaltung der Oesophagusfasern nicht die gleiche Empfindlichkeit, welche Pawlow für die Tiere beschreibt, denen er beide Vagi am Halse durchschnitten hat; so fehlt namentlich bei ihnen das häufige Vorkommen von Verdauungs-

[1] Die Verbindung des linken Vagus mit Hypoglossus und Glossopharyngeus wurde dabei durchtrennt.

störungen, wohl aber möchte ich noch aufmerksam machen auf die Schwierigkeit der Temperaturregulierung, welche die Folge der Zerstörung so zahlreicher gefäßerweiternder und verengernder Nerven bei Herausnahme der sympathischen Ganglien ist. Im Winter gelang es mir im Wärmekasten nicht, die Tiere (Hunde) auf normaler Temperatur zu halten, da sie sich entweder zu stark abkühlten oder ebenso schnell stark überhitzten. Im Sommer zeigten sich weniger Schwierigkeiten für die Erhaltung der richtigen Körpertemperatur. Bei der Abhängigkeit der Frequenz der Herzschläge von der Körpertemperatur kann daher die Zahl der Herzschläge nach der Entfernung aller extrakardialen Herznerven nur mit Berücksichtigung der Körpertemperatur als durch die Operation bedingt angesehen werden.

Es wäre irrig zu glauben, daß nach Entfernung aller extrakardialen Herznerven keinerlei Konnex zwischen Erregungen des zerebrospinalen Nervensystems und Veränderung des Herzschlages mehr bestehen könne, wissen wir doch, daß die Zahl der Herzschläge durch den Blutdruck ohne Übermittelung nervöser Erregungen direkt stark beeinflußt werden kann. Selbst das aller zuführenden Nerven beraubte Herz besitzt also noch eine Regulierungsmöglichkeit, um Zahl und Kraft seiner Herzschläge den augenblicklichen Erfordernissen anzupassen, und Erregung der Medulla oblongata wird durch Erregung der gefäßerweiternden oder gefäßverengernden Nerven und den damit verknüpften Änderungen des Blutdruckes auch unter diesen Umständen auf das Herz sich geltend machen, freilich in sehr viel geringerem Grade als bei Anwesenheit der extrakardialen Herznerven. Quantitative Untersuchungen, wie weit das völlig isolierte Säugerherz von dieser Regulierungsmöglichkeit Gebrauch macht, und ob diese Regulierung nach Entfernung der Herznerven allmählich zur Kompensation an Bedeutung gewinnt, konnten bisher noch nicht angestellt werden, immerhin wird man aber an diese Regulierungsmöglichkeit denken müssen, wenn man Anpassungserscheinungen bei dem isolierten Herzen an die augenblicklichen Erfordernisse beobachtet.

Die Ausfallerscheinungen nach Entfernung aller extrakardialen Herznerven sind so geringfügig und so viel weniger in die Augen fallend als die nach Entfernung der hemmenden oder beschleunigenden Fasern allein, daß die Frage von Interesse schien, ob die Leistungsfähigkeit der Tiere durch die Entfernung der extrakardialen Herznerven eine bedeutende Einbuße erlitten hätte, oder ob ein so verstümmelter Organismus noch beträchtlicher Arbeitsleistungen fähig wäre. Bei Kaninchen ließ sich keine Methode auffinden, um diese Tiere zu beträchtlicher Arbeitsleitung zu zwingen, für Versuche am Hund wurde mir dagegen vom Professor Zuntz eine mit Elektrizität und eine mit Dampf betriebene Tretbahn für Tiere in der landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin gütigst zur Verfügung gestellt. Es zeigte sich, daß schon nach Entfernung der herzhemmenden

Fasern ein Teil der Leistungsfähigkeit des untersuchten Tieres verloren gegangen war, wenn auch der besonders muntere und kräftige Terrier 3 Monate nach der in der oben beschriebenen Weise ausgeführten Durchschneidung der Vagi noch einige Kilometer im Lauf zurücklegen konnte; nach Entfernung aller extrakardialen Herznerven dagegen war das Tier nicht mehr imstande, auch nur einen Kilometer anhaltend im Lauf zurückzulegen, trotzdem er 2 Monate nach der Operation sein Anfangsgewicht wieder erreicht hatte und an keinerlei schädlichen Folgen der Operation mehr zu leiden schien. Es wurde besonders darauf geachtet, ob sich bei nicht übermäßiger Arbeitsleistung Muskelprodukte im Blute anhäufen, welche imstande sind, auch das isolierte Herz zu schnellerer Tätigkeit anzuregen, stets wurde aber im Gegenteil eine geringe Verlangsamung der Zahl der Herzschläge beobachtet, die einer solchen Annahme direkt widersprach. Bei Entfernung der herzhemmenden Fasern war die Verlangsamung deutlich ausgesprochen, während bei völlig isoliertem Herzen nur sehr geringe Einwirkung der allerdings auch nur in geringem Umfang zu erzielenden Arbeitsleistung beobachtet wurde. Versagte dem Hunde die Kraft zum Weiterlaufen, so ließ er sich entweder von der Tretbahn hinabschleudern, oder er hing sich, falls er am Halsband daran verhindert wurde, an diesem freiwillig auf, so daß die Bahn zu sofortigem Stillstand gebracht werden mußte. Dieses Verhalten bot wohl einen sicheren Beweis dafür, daß es sich nicht um freiwilligen Verzicht auf weitere Arbeitsleistung, sondern um wirkliches Versagen seiner Kräfte gehandelt hat.

Diese Versuche erscheinen mir von Bedeutung für die Wichtigkeit, welche einer geregelten Herztätigkeit bei jeder größeren Arbeitsleistung zukommt, und sie weisen darauf hin, welche Funktion wir den extrakardialen Herznerven im normalen Organismus zuzuschreiben haben. Die extrakardialen Herznerven haben nicht die Bedeutung trophischer Nerven. Die histologische Struktur und die Querstreifung der Herzmuskelzellen geht weder bei Durchschneidung der Vagi noch bei Entfernung der Accelerantes zugrunde, noch dann, wenn alle extrakardialen Herznerven entfernt werden. Die Zahl der Herzschläge ist nach der völligen Isolierung nicht merklich geändert, weit weniger als wenn nur die hemmenden Fasern entfernt wurden, in einzelnen Fällen war eine geringe Verlangsamung von etwa 10 % zu konstatieren. Diese geringe Ausfallerscheinung bei ruhendem Tier nach Entfernung der Nerven darf uns nicht zu dem Glauben verleiten, daß die extrakardialen Nerven eine unwesentliche Rolle spielen, so lange sie unverletzt geblieben sind. Wohl haben die Versuche über die Ausschaltung der Nerven das unzweideutige Resultat geliefert, daß ein Leben des erwachsenen tierischen Organismus auch nach völliger Isolierung des Herzens noch möglich ist, aber ein Leben anscheinend ohne nachhaltige Energie, ohne die Möglichkeit beträchtlicher Arbeitsleistungen.

Noch deutlicher trat der Einfluß der extrakardialen Herznerven zutage

in früher beschriebenen Versuchen, bei welchen die Medulla oblongata durch Zuklemmung der den Kopf versagenden Arterien maximal gereizt worden war. In wenigen Sekunden stand das Herz, das doch den Antrieb zu seiner rhythmischen Tätigkeit in sich selber trägt, so gut wie still, angehalten durch die Erregung der extrakardialen Herznerven. Sind diese durchschnitten, so kann der Tod des Zentralnervensystems das Herz nur noch durch Aufhören der Atmung und Sinken des Blutdruckes indirekt schädigen und das Herz schlägt weiter, bis es, in Tierversuchen erst nach etwa einer halben Stunde, in einem Fall nach 2—5 Stunden, durch Sauerstoffmangel am Schlagen verhindert wird.

Der umgekehrte Versuch, das ruhende Herz durch Erregung der extrakardialen Nerven zum Schlagen zu bringen, ist dem Verfasser bisher noch nicht gelungen, und nicht einmal eine Extrasystole konnte durch Erregung der extrakardialen Herznerven hervorgerufen werden. Der Grund für diese seltsame Erscheinung, welche in Widerspruch steht mit den Innervationsverhältnissen der anderen vom Sympathikus versorgten muskulösen Organe, welche, wie der Magen oder die Blase, durch Reizung der zuführenden Nerven zur Kontraktion und Peristaltik gebracht werden können, liegt meiner Meinung nach in dem Umstand, daß das Herz, solange der Zustand seiner Muskulatur eine Tätigkeit zuläßt, niemals in dauernder Ruhe sich befindet, weil der Antrieb zu seiner Tätigkeit in ihm selber gelegen ist. Wir dürfen auch nicht erwarten, bei einem in lebhafter Peristaltik begriffenen Magen durch Vagusreizung eine Extrakontraktion hervorufen zu können. Auch in dieser Hinsicht steht der Auffassung, daß wir in den extrakardialen Herznerven sympathische präzelluläre Fasern zu sehen haben, nichts im Wege, wenn auch betont werden muß, daß sichere Beweise für die Endigung der extrakardialen Herznerven an den Herzganglien bisher nicht beigebracht werden konnten, ebensowenig wie sichere Tatsachen über ihren Ursprung im Zentralnervensystem.

Mit dem Befund, daß durch Erregung der extrakardialen Herznerven das schlagende Herz zum dauernden Stillstand gebracht werden kann, stehen die Befunde von KRONECKER, daß durch Reizung nervöser, im Herzen selber gelegener Bahnen das Herz ebenfalls angehalten werden kann, in vollem Einklang, und beide Befunde geben einen Fingerzeig zur Beurteilung der Wichtigkeit der Herznerven. Bei dem plötzlichen Versagen eines kräftig schlagenden Herzens wird stets in Erwägung gezogen werden müssen, ob nicht nach Analogie der oben beschriebenen Tierversuche das Herz durch Reizung der extrakardialen Herznerven vom Zentralnervensystem aus zum Stillstand gebracht worden ist.

Bringen übermäßige Erregungen der extrakardialen Herznerven im Verein mit O-Mangel selbst das ganz gesunde Tierherz zu völligem dauernden Stillstand, so werden etwas schwächere Reize in mannigfaltigster Weise den regelmäßigen Herzschlag zu beeinflussen und zu stören vermögen, und

statt der Erhöhung der Leistungsfähigkeit, welche das Herz bei normal zufließenden Erregungen von der Medulla aus empfängt, werden unzweckmäßig häufige und starke Erregungen wohl einen erschöpften Zustand des Nervensystems des Herzens hervorrufen. Der Zustand der Tiere wird dem ähneln, in welchem sie sich nach Durchschneidung der extrakardialen Herznerven befinden.

Literaturverzeichnis.

1. A. W. Cadmann, The position of the respiratory and cardioinhibitory fibres in the rootlets of the IX[th], X[th] and XI[th] cranial nerves. *Journal of Physiology*. 1900. Vol. XXVI. p. 42.
2. Michael Grossmann, Über den Ursprung der Hemmungsnerven des Herzens. *Pflügers Archiv*. 1895. Bd. LIX. S. 1.
3. E. A. Hering, Über die Beziehungen der extrakardialen Herznerven zur Steigerung der Herzschlagzahl bei Muskeltätigkeit. *Pflügers Archiv*. Bd. LXX. S. 429.
4. E. A. Hering, Anormales Vorkommen von Herzhemmungsfasern im rechten Depressor *Pflügers Archiv*. Bd. LVII.
5. van Gehuchten et Bochenek, Le nerf accessoire de Willis dans ses connections avec le nerf pneumogastrique. *Bull. de l'Acad. Roy. Belg. de Med.* 1901. Scr. IV. T. XV. (2) p. 20.
6. R. Nicolaides, Über den Erfolg der ungleichzeitigen Durchschneidung der Vagi bei Hunden. *Zentralblatt für Physiologie*. 1900. Bd. XIV. S. 197.
7. P. Kratschkowsky, Das Überleben der Hunde nach einer gleichzeitigen Vagotomie am Halse. *Pflügers Archiv*. Bd. LXXXIV. S. 6.
8. Hans Friedenthal, Über reflektorischen Herztod bei Menschen und Tieren. *Dies Archiv*. 1901. Physiol. Abtlg. S. 31.

Über Resorptionsversuche nach Ausschaltung der Leber mittels Überführung des Blutes der Vena portarum in die Vena cava inferior unterhalb der Nierenvenen.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

(Hierzu Tafel I.)

Teil I.

Für die Frage nach den bei der Resorption von Stoffen aus dem Darmkanal wirksamen Kräften ist es in vielen Fällen von höchster Bedeutung, zu wissen, welche Stoffe aus dem Darmlumen in die Blutgefäße übergehen und in welcher Form dieselben hineingelangen und die Kapillarwände passieren, und doch legt der tierische Organismus der Beantwortung gerade dieser Fragen die größten Hindernisse in den Weg, da die aus dem Darmkanal resorbierten Substanzen sogleich nach ihrem Übertritt in die Blutgefäße zur Leber gelangen, wo sie zum größten Teil zurückgehalten und verändert werden, so daß das Gesamtblut selbst bei lebhafter Resorption keine merkliche Veränderung seiner Zusammensetzung aufweist.

Für den Organismus ist diese Zurückhaltung der resorbierten Substanzen in der Leber von der höchsten Wichtigkeit, da gewisse Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe und der Fette giftige Substanzen darstellen, welche die Zusammensetzung des Blutes, vor allem durch Kalkbildung in der gefährlichsten Weise verändern würden, wenn sie in irgend erheblicher Menge in den allgemeinen Kreislauf gelangen könnten.

Es hat aber diese Zurückhaltung der resorbierten Substanzen durch die Leber eine Entscheidung der Frage, ob die Spaltungsprodukte der Nahrungsstoffe die Kapillarwandungen in den Zottengefässen passieren, oder ob stets eine vollständige Rückverwandlung in den Darmepithelien stattfindet, bisher verhindert.

Die Geschwindigkeit des Blutwechsels im Blutgefäßsystem ist eine so große, daß die in der Zeiteinheit resorbierte Substanzmenge meistens für einen sicheren chemischen Nachweis im Pfortaderblute nicht ausreicht. Leitet man dagegen das Blut der Vena portarum durch zwei entsprechend gebogene Glaskanülen in die Vena cava unterhalb des Abganges der Nierenvenen und unterbindet die Arteria hepatica, so ist die Leber aus dem Kreislauf ausgeschlossen und die aus dem Darmkanal resorbierten Substanzen müssen sich im Blute anhäufen oder, wenn es harnfähige Substanzen sind, in den Urin, welcher von den Nieren ungehindert abgesondert werden kann, übergehen.

Die Abbildung auf Tafel I zeigt die Größe, Form und Lagerung der beiden etwa halbkreisförmig gebogenen, durch ein kurzes Gummirohr verbundenen Glaskanülen in situ in der Bauchhöhle einer Katze.

V. p. bedeutet das orale Ende der Vena portarum, V. c. die Vena cava inferior, G. die aneinandergefügten Glaskanülen, welche verbunden völlig einem aufgebogenen Schlüsselringe gleichend, das Blut der Vena portarum ohne jede plötzliche Richtungsänderung in die Vena cava unterhalb der Nierenvenen überführen. Auf eine recht gleichmäßige Krümmung der Glaskanülen ist schon deshalb zu achten, weil eine unregelmäßige Blutzufuhr Störungen in der Herzaktion hervorrufen würde, zumal die wichtige Funktion der Leber, wie ein Flüssigkeitsreservoir für gleichmäßige Strömungsgeschwindigkeit zu sorgen, hier in Wegfall kommt.

Die Anlegung einer Ecksehen Fistel, durch welche der gleiche Effekt erzielt werden könnte, an einer so tief gelegenen Stelle der Vena cava inferior ist technisch recht schwer ausführbar, während die Glaskanülen vor der Lampe leicht jede gewünschte Biegung erhalten können und in wenigen Minuten in die weiten Gefäße eingeführt werden können.

Einige Schwierigkeiten macht bei dem letzteren Verfahren allerdings die Verhinderung der Blutgerinnung, namentlich bei Kaninchen. Es genügt bei den durch viele Stunden sich erstreckenden Resorptionsversuchen nicht, die Glaskanülen mit Olivenöl anzufüllen und auszublasen, trotzdem das Blut nirgends mit Gummi in Berührung kommt, da an der Vereinigungsstelle der Glaskanülen Glas gegen Glas gedichtet wird. Bei Hunden und Katzen gelingt es aber, durch intravenöse Albumoseninjektionen (Wittes Pepton) das Blut für genügend lange Zeiträume schwer gerinnbar zu erhalten. Bei Kaninchen dagegen in jedem Falle und bei Hunden und Katzen, bei welchen der Übertritt von Albumosen ins Blut untersucht werden soll, muß man Blutegelextrakt intravenös injizieren, um vor Gerinnungen gesichert zu sein. Die Dosierung des Extraktes der Mundteile der offizinellen Blutegel hat allerdings mit Vorsicht zu geschehen, da bei Anstellung der Versuche Katzen sowohl wie Kaninchen durch allzu große Dosen (Extrakt von 5 Blutegeln) an Herzlähmung zugrunde gingen.

Um nicht nur eine vom Zentralnervensystem ausgehende Herzlähmung, sondern auch die mannigfachen störenden Reflexe des Zentralnervensystems, die dem Herzen auf den Bahnen der extrakardialen Herznerven zugeleitet werden, auszuschließen, wurde in allen Fällen das Herz durch beiderseitige Vagusdurchscheidung und Ausrottung der untersten Hals- und obersten Brustganglien des Sympathikus vom Zerebrospinalsystem völlig isoliert, während die künstliche Atmung für eine genügende Sauerstoffzufuhr zu den Lungen sorgte. Nach Einlegen einer Trachealkanüle und bei künstlicher Atmung ist die Durchschneidung aller zum Herzen führenden Nerven, wenn nur nicht die dauernde Erhaltung der Tiere in Frage kommt, eine leicht und schnell auszuführende Operation.

Bei Hunden und Katzen, welche in der oben beschriebenen Weise operiert waren, konnte das Herz über 6 Stunden lang als Pumpe zur Speisung der Darmblutgefäße verwendet werden nach Ausschaltung der Leber, obwohl keinerlei Maßregeln gegen die Abkühlung der mit eröffneter Bauchhöhle aufgebunden liegenden Tiere getroffen waren, so daß die Körpertemperatur der Tiere am Schluß der Versuche nur einige 20 Grad betrug. Durch Anwendung von Thermophor- oder elektrisch heizbaren Kompressen könnte einer Abkühlung in bequemer Weise vorgebeugt und die Versuchsdauer, wenn nötig, verlängert werden.

Es steht zu erwarten, daß die hier beschriebene Art der Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf nicht nur für Resorptionsversuche am überlebenden Darme, sondern auch für Versuche über die Rolle der Leber im Stoffwechsel der Säugetiere wird Verwendung finden können, da innerhalb 6 Stunden der Ausfall der Leberfunktion in der Veränderung der Blutzusammensetzung deutlich zutage tritt, wie die Versuche von PAWLOW[1] an entleberten Tieren mit ECKscher Fistel bewiesen haben; auch bietet das Verfahren mannigfache Vorzüge vor einer künstlichen Speisung der Darmblutgefäße nach LUDWIG und SALVIOLI mit defibrinierten Blute sowie vor einer Aufbewahrung des überlebenden Darmes in mit Sauerstoff gesättigtem Blute, wie es jüngst von COHNHEIM[2] vorgeschlagen wurde.

---

[1] In einer Arbeit „Über reflektorischen Herztod bei Menschen und Tieren" (*dies Archiv* 1901. Physiol. Abt. S. 31) hat der Verfasser bereits die Störungen der Koordination des Herzschlages, welche durch Medullarerregung reflektorisch erzeugt werden können, ausführlicher besprochen.

[2] *Zeitschrift für physiolog. Chemie.* 1900.

[3] *Zeitschrift f. Biologie.* 1900.

Über die Permeabilität der Darmwandung für Substanzen von hohem Molekulargewicht.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

Teil II.

Der Durchtritt kolloider Körper durch die Darmwandung.

Es ist bisher keine Ausnahme bekannt geworden von der Regel, daß alle Substanzen, welche in den Darmsäften gelöst werden, auch die Darmwandungen durchdringen und in den Organismus aufgenommen werden. Selbst solche chemische Körper, welche mit Eiweißarten so gut wie unlösliche Niederschläge bilden, wie die Quecksilber- und Silbersalze, und auch die kalkfällenden Mittel dringen, wenn auch langsam, in die Darmwandungen ein und verraten durch die leicht zu beobachtenden Vergiftungserscheinungen die stattgehabte Resorption. Auch ganz unlösliche Substanzen und kleinste korpuskuläre Teilchen, wie Bakterien und feinste Pulver, sollen von den Leukocyten noch aufgenommen werden können und dann in die Darmfollikel verschleppt werden[1], wenn auch dieser amöboiden Form der Nahrungsaufnahme nicht die geringste Rolle im Haushalt der höher organisierten Tiere mehr zuzusprechen ist.

Von prinzipieller Wichtigkeit erscheint unter diesen Umständen die Frage, ob kolloide Substanzen ohne vorgängige Zerlegung in kleinere Moleküle ebenfalls resorbiert werden können, eine Frage, die allerdings auf Grund nicht einwandsfreier Erfahrungen von verschiedenen Forschern in bejahendem Sinne entschieden zu sein scheint. Kolloide Substanzen können weder durch amöboide Umfließung in Leukocyten aufgenommen werden, noch durch Diffusion in berücksichtigenswerten Mengen durch die Darmwandungen treten; die reichliche Aufnahme solcher Lösungen würde daher auf noch nicht genügend bekannte (vitale!) Kräfte des Darmepithels schließen lassen.

Zu den Stützen für die Ansicht von der Aufnahme kolloider Substanzen gehört vor allem die Beobachtung von Brücke, daß bei der Totenstarre säugender Tiere ausgefälltes Kasein in den Chyluswegen sich nachweisen lasse, ferner die Beobachtungen über die Resorption von Eiweißlösungen

[1] Aus der reichen Literatur über die Aufnahme fester Substanzen aus der Darmhöhle sei hier nur angeführt: Wassilieff-Kleimann, Über Resorption körniger Substanzen von seiten der Darmfollikel. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmokologie.* 1890. Bd. XXVII. S. 19 f.

in ausgewaschenen Darmschlingen, also die Abwesenheit von Pankreassekret, und schließlich die nach reichlichem Genusse von rohen Hühnereiern beim Menschen öfters beobachtete Albuminurie. Auch die Ausscheidung von Fermenten im Harn wurde vielfach auf eine Resorption derselben aus dem Magendarmkanal bezogen. Eine nähere Betrachtung zeigt nun, daß die oben erwähnten Befunde keinen sicheren Beweis für die Aufnahme kolloider Substanzen abgeben können, da es sich bei allen um Substanzen handelte, welche von jeder Körperzelle zerlegt und wieder synthetisiert werden können, nämlich nur um Eiweißkörper. In früheren Zeiten wußte man noch nichts von dem ubiquitären Vorkommen verschiedener Fermente in jeder einzelnen Zelle.

Allerdings würde der Nachweis von dem Erscheinen verfütterter Fermente, die zu den nicht diffusiblen Körpern gehören, im Harn den sichersten Beweis für die Aufnahme kolloider Substanzen als solcher abgeben; allein von den bisher nachgewiesenen Harnfermenten ist es durch nichts wahrscheinlich gemacht, daß sie aus dem Magendarmkanal stammen und nicht bei Zerfall von Körperzellen in die Säfte gelangt sind. Dazu bedürfte es des Nachweises eines im Tierkörper nicht vorkommenden Fermentes im Harn nach Einbringen desselben in den Magendarmkanal, ein Nachweis, der bisher noch nicht erbracht ist. Bei einer Nachprüfung der Beobachtungen von BRÜCKE konnte niemals Kasein im Blut oder Chylus sicher nachgewiesen werden, auch nicht durch Darreichung großer Mengen von Kaseinlösung, dagegen bestätigten Versuche am Kaninchen das Auftreten von Albuminurie bei Darreichung exzessiver Mengen von rohem Hühnereiweiß bei Ausschluß aller sonstigen Nahrung.

Der lange Darm der Pflanzenfresser und ihre mangelnde Gewöhnung an reichen Eiweißgehalt in der Nahrung ließen Kaninchen als das geeignetste Versuchstier erscheinen. Nach einem 48 stündigen vorbereitenden Hungern erhielt ein Kaninchen von 1750 g Gewicht 4 Tage hindurch täglich 100 ccm unverdünnten Hühnereiweißes, das durch Schlagen von Membranen befreit worden war, mit der Schlundsonde in den Magen. Nach 48 Stunden gab der vorher eiweißfreie Harn eine schwache Opaleszenz bei der Kochprobe mit Essigsäure nach Kochsalzzusatz, mit konzentrierter Salpetersäure nach Kochsalzzusatz keine Trübung, wohl aber ganz schwache Fällung mit BRÜCKES Reagens und mit Sublimat in saurer Lösung. ESBACHS Reagens verursachte ebenfalls nur schwache Trübung des vorher klaren sauren Harns. Dieser Befund blieb während der ganzen Versuchsdauer der gleiche. Trotzdem das Tier täglich 100 ccm Hühnereiweiß erhielt, konnten im Harn keine quantitativ bestimmbaren Mengen von Eiweiß nachgewiesen werden. Bei der Schärfe der angewandten Eiweißreagentien kann noch nicht $^1/_{1000}$ der verfütterten Eiweißmengen durch die Nieren ausgeschieden worden sein. Der Nachweis, daß die ausgeschiedene Substanz Hühnereiweiß und nicht Serumalbumin war, konnte nicht erbracht werden, da

der einzige bekannte, diagnostisch verwertbar erscheinende Unterschied zwischen Eieralbumin und Serumalbumin, daß ersteres durch Äther fällbar sei, letzteres nicht, bei großen Verdünnungen im Stich läßt.[1] Sehr auffällig war bei dem oben beschriebenen Versuch das Versagen der sonst so scharfen Probe mit konzentrierter Salpetersäure nach Kochsalzzusatz, so daß die Natur der im Harn bei Hühnereiweißfütterung auftretenden Substanz noch der Aufklärung bedarf.

Als Resultat ergab der Versuch, daß beim hungernden Pflanzenfresser selbst nach Eingabe exzessiver Mengen kolloidaler Eiweißlösung nur Spuren im Harn nachweisbar wurden. Einen sicheren Beweis für den Durchtritt kolloiden Eiweißes durch die Darmwandung können diese Spuren deshalb nicht bilden, weil die Möglichkeit der Rückbildung von Eiweißspaltungsprodukten zu Hühnereiweiß innerhalb der Darmepithelien nicht bestritten werden kann. Es liegt die Möglichkeit vor, daß bedeutend größere Mengen von Eieralbumin in die Säfte übergingen, als durch die Nieren ausgeschieden wurden, da Versuche von J. Munk und Lewandowsky[2] bewiesen haben, daß nur ein kleiner Teil von intravenös eingeführtem Hühnereiweiß im Harn erscheint.

Ein sicherer Beweis für den Durchtritt kolloider Substanz als solcher durch die Darmwandung kann nur bei solchen Körpern erbracht werden, für deren Spaltung dem Organismus keine Fermente zu Gebote stehen, und wir besitzen sowohl in den Lösungen kolloider Kieselsäure wie in den Lösungen kolloider Metalle (wie Platin, Silber und anderen) wässerige Lösungen, welche der obigen Bedingung entsprechen.

Ob die Darmschleimhaut ein Ferment enthält, welches kolloide Kieselsäure zu spalten vermag, oder nicht, davon kann man sich mit Hilfe der Methode der Messung der Gefrierpunktserniedrigung überzeugen. Da eine Lösung von Kieselsäure, mit zerriebener Darmschleimhaut versetzt, keine Veränderung ihres Gefrierpunktes erleidet, so besitzt der Darm auch kein Ferment, welches Kieselsäure in kleinere Moleküle zu spalten vermag.

Der Harn der Pflanzenfresser enthält ebenso wie die Bindegewebssubstanzen der Wirbeltiere stets Kieselsäure, deren molekularer Zustand nicht bekannt ist und wegen der geringen Quantitäten von Kieselsäure auch nicht bestimmt werden kann; ebensowenig wissen wir etwas über die molekularen Verhältnisse der Kieselsäure in den Pflanzen, aus deren Kieselsäurevorräten die höheren Tiere ihre Kieselsäure entnehmen, noch etwas über die Aufnahme der Kieselsäure in die pflanzlichen Organismen. Da aber der Harn der Pflanzenfresser bei Milchnahrung und der Harn der

---

[1] Es erscheint noch zweifelhaft, ob dem gereinigten Eieralbumin ein anderes Verhalten gegen Äther zukommt als dem Serumalbumin und ob nicht physikalische Momente die beobachtete Differenz erklären.

[2] Über die Schicksale der Eiweißstoffe nach Einführung in die Blutbahn. *Dies Archiv.* 1899. Physiolog. Abtlg. Suppl. S. 73.

Fleischfresser stets frei von nachweisbaren Mengen von Kieselsäure gefunden wird, so beweist ein Auftreten der Kieselsäure im Harn nach Fütterung der Tiere mit kolloider Kieselsäure den Durchtritt kolloider Substanz als solcher durch die Darmwandung.

Der Harn eines 1490 g schweren weißen Kaninchens gab nach 48stündigem Hungern des Tieres negativen Ausfall der Probe auf Kieselsäure mit Fluorkalzium und konzentrierter Schwefelsäure. Als jedoch das Tier täglich mit Milch gefüttert wurde, der 5 ccm Liquor natrii silicici und so viel Zitronensäure zugesetzt worden war, daß die Mischung sauer reagierte, konnte schon am zweiten Tage das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn nach Veraschen desselben im Platintiegel nachgewiesen werden. Mit der Wage bestimmbare Quantitäten von SiO_2 konnten aber selbst dann nicht erzielt werden, als das Tier 10 ccm des konzentrierten Liquor natrii silicici als Beimengung zur Milch erhalten hatte.

Ebenso deutlich war das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn von zwei jungen Hunden, welche ausschließlich mit saurer Milch, die große Mengen (10 g pro die) kolloider Kieselsäure enthielt, gefüttert wurden. Die Geschmacksnerven solcher jungen Hunde müssen wohl in den ersten Monaten noch wenig entwickelt sein, da sie mit Begierde große Quantitäten der widerlich schmeckenden, kieselsäurereichen sauren Milch zu sich nahmen. Bei den Hunden konnte ebensowenig wie bei den Kaninchen die Menge der Kieselsäure im Harn durch Steigerung der Menge der verfütterten Kieselsäure vermehrt werden.

Bei diesen Versuchen steht ebenso wie bei den Versuchen über die Resorption von Hühnereiweißlösungen zu vermuten, daß nicht die ganze resorbierte Kieselsäuremenge im Harn erscheint, sondern daß ein Teil im Körper zurückgehalten wird, da auch bei intravenöser und subkutaner Injektion von Wasserglas nur ein kleiner Teil der injizierten Kieselsäure durch den Harn ausgeschieden wird.

Eine besondere Sorgfalt wurde auf den Nachweis verwendet, daß [illegible] die den Tieren verfütterte Kieselsäure diesen nur in kolloider Form dargeboten wurde, [illegible] werden muß, daß Kieselsäure in [illegible] Form [illegible] der Formel H_2Si[illegible] entsprechend gar nicht bekannt zu sein scheint. Diffusionsversuche ergaben, daß [illegible] [illegible] mit Wasser [illegible] Lösungen [illegible] in [illegible] physikalischen Punkten mit Lösungen von Alkalialbuminat völlig übereinstimmen, namentlich [illegible] Ammoniumsulfat die Kieselsäure aus der alkalischen Lösung ausgeschieden wird, so daß

[illegible] Kalomel [illegible] Vermehrung von Kieselsäure [illegible] Mengen [illegible] Erscheinungen, [illegible] Harn [illegible] Zuständen der gesamten Körper[illegible]

bewiesen ist, daß nicht erst nach Säurezusatz die Kieselsäure aus ihren Salzen in kolloider Form sich abscheidet, sondern daß sie in kolloider Form bereits in diesen Salzen enthalten ist. Lösungen von Wasserglas in saurer Milch lassen keine Kieselsäure im Dialysator durch sorgfältig gedichtetes Pergamentpapier hindurchtreten.

Durch die oben beschriebenen Versuche[1] ist bewiesen, daß Spuren kolloider Substanzen selbst dann die Darmwandung durchdringen, wenn dem Organismus kein Ferment zur Spaltung der dargebotenen Substanz zur Verfügung steht. Die Geringfügigkeit der hindurchtretenden Mengen entspricht dem geringen Diffusionsvermögen der kolloiden Substanzen und weist auf das Fehlen vitaler Kräfte im Darmepithel für die Aufnahme kolloider Lösungen hin.

---

[1] Die Versuche über Resorption kolloider Metalle haben bisher zu keinem positiven Resultate geführt.

Fleischfresser stets frei von nachweisbaren Mengen von Kieselsäure gefunden wird, so beweist ein Auftreten der Kieselsäure im Harn nach Fütterung der Tiere mit kolloider Kieselsäure den Durchtritt kolloider Substanz als solcher durch die Darmwandung.

Der Harn eines 1490 g schweren weißen Kaninchens gab nach 48stündigem Hungern des Tieres negativen Ausfall der Probe auf Kieselsäure mit Fluorkalzium und konzentrierter Schwefelsäure. Als jedoch das Tier täglich mit Milch gefüttert wurde, der 5 ccm Liquor natrii silicici und so viel Zitronensäure zugesetzt worden war, daß die Mischung sauer reagierte, konnte schon am zweiten Tage das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn nach Veraschen desselben im Platintiegel nachgewiesen werden. Mit der Wage bestimmbare Quantitäten von SiO_2 konnten aber selbst dann nicht erzielt werden, als das Tier 10 ccm des konzentrierten Liquor natrii silicici als Beimengung zur Milch erhalten hatte.

Ebenso deutlich war das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn von zwei jungen Hunden, welche ausschließlich mit saurer Milch, die große Mengen (10 g pro die) kolloider Kieselsäure enthielt, gefüttert wurden. Die Geschmacksnerven solcher jungen Hunde müssen wohl in den ersten Monaten noch wenig entwickelt sein, da sie mit Begierde große Quantitäten der widerlich schmeckenden, kieselsäurereichen sauren Milch zu sich nahmen. Bei den Hunden konnte ebensowenig wie bei den Kaninchen die Menge der Kieselsäure im Harn durch Steigerung der Menge der verfütterten Kieselsäure vermehrt werden.

Bei diesen Versuchen steht ebenso wie bei den Versuchen über die Resorption von Hühnereiweißlösungen zu vermuten, daß nicht die ganze resorbierte Kieselsäuremenge im Harn erscheint, sondern daß ein Teil im Körper zurückgehalten wird, da auch bei intravenöser und subkutaner Injektion von Wasserglas nur ein kleiner Teil der injizierten Kieselsäure durch den Harn ausgeschieden wird.

Eine besondere Sorgfalt wurde auf den Nachweis verwendet, daß tatsächlich die den Tieren verfütterte Kieselsäure diesen nur in kolloider Form dargeboten wurde, wozu allerdings bemerkt werden muß, daß Kieselsäure in nichtkolloider Form (also der Formel H_2SiO_3 entsprechend) gar nicht bekannt zu sein scheint. Diffusionsversuche ergaben, daß Natrium silicicum selber mit Wasser nur kolloide Lösungen bildet, die in fast allen physikalischen Punkten mit Lösungen von Alkalialbuminat völlig übereinstimmen, namentlich darin, daß bei starkem Salzzusatz (Ammoniumsulfat) die Kieselsäure aus der alkalischen Lösung ausgesalzen wird, so daß

[1] Intravenös eingeführt tötet die Kieselsäure, welche mit Kalksalzen unlösliche Niederschläge von kieselsaurem Kalk bildet, schon in kleinen Mengen unter den gleichen Erscheinungen, welche in einer früheren Arbeit als für die kalkfällenden Mittel charakteristisch beschrieben worden sind; namentlich fallen die fibrillären Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur in die Augen.

bewiesen ist, daß nicht erst nach Säurezusatz die Kieselsäure aus ihren Salzen in kolloider Form sich abscheidet, sondern daß sie in kolloider Form bereits in diesen Salzen enthalten ist. Lösungen von Wasserglas in saurer Milch lassen keine Kieselsäure im Dialysator durch sorgfältig gedichtetes Pergamentpapier hindurchtreten.

Durch die oben beschriebenen Versuche[1] ist bewiesen, daß Spuren kolloider Substanzen selbst dann die Darmwandung durchdringen, wenn dem Organismus kein Ferment zur Spaltung der dargebotenen Substanz zur Verfügung steht. Die Geringfügigkeit der hindurchtretenden Mengen entspricht dem geringen Diffusionsvermögen der kolloiden Substanzen und weist auf das Fehlen vitaler Kräfte im Darmepithel für die Aufnahme kolloider Lösungen hin.

[1] Die Versuche über Resorption kolloider Metalle haben bisher zu keinem positiven Resultate geführt.

Fleischfresser stets frei von nachweisbaren Mengen von Kieselsäure gefunden wird, so beweist ein Auftreten der Kieselsäure im Harn nach Fütterung der Tiere mit kolloider Kieselsäure den Durchtritt kolloider Substanz als solcher durch die Darmwandung.

Der Harn eines 1490 g schweren weißen Kaninchens gab nach 48stündigem Hungern des Tieres negativen Ausfall der Probe auf Kieselsäure mit Fluorkalzium und konzentrierter Schwefelsäure. Als jedoch das Tier täglich mit Milch gefüttert wurde, der 5 ccm Liquor natrii silicici und so viel Zitronensäure zugesetzt worden war, daß die Mischung sauer reagierte, konnte schon am zweiten Tage das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn nach Veraschen desselben im Platintiegel nachgewiesen werden. Mit der Wage bestimmbare Quantitäten von SiO_2 konnten aber selbst dann nicht erzielt werden, als das Tier 10 ccm des konzentrierten Liquor natrii silicici als Beimengung zur Milch erhalten hatte.

Ebenso deutlich war das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn von zwei jungen Hunden, welche ausschließlich mit saurer Milch, die große Mengen (10 g pro die) kolloider Kieselsäure enthielt, gefüttert wurden. Die Geschmacksnerven solcher jungen Hunde müssen wohl in den ersten Monaten noch wenig entwickelt sein, da sie mit Begierde große Quantitäten der widerlich schmeckenden, kieselsäurereichen sauren Milch zu sich nahmen. Bei den Hunden konnte ebensowenig wie bei den Kaninchen die Menge der Kieselsäure im Harn durch Steigerung der Menge der verfütterten Kieselsäure vermehrt werden.

Bei diesen Versuchen steht ebenso wie bei den Versuchen über die Resorption von Hühnereiweißlösungen zu vermuten, daß nicht die ganze resorbierte Kieselsäuremenge im Harn erscheint, sondern daß ein Teil im Körper zurückgehalten wird, da auch bei intravenöser und subkutaner Injektion von Wasserglas nur ein kleiner Teil der injizierten Kieselsäure durch den Harn ausgeschieden wird.

Eine besondere Sorgfalt wurde auf den Nachweis verwendet, daß tatsächlich die den Tieren verfütterte Kieselsäure diesen nur in kolloider Form dargeboten wurde, wozu allerdings bemerkt werden muß, daß Kieselsäure in nichtkolloider Form (also der Formel H_2SiO_3 entsprechend) gar nicht bekannt zu sein scheint. Diffusionsversuche ergaben, daß Natrium silicicum selber mit Wasser nur kolloide Lösungen bildet, die in fast allen physikalischen Punkten mit Lösungen von Alkalialbuminat völlig übereinstimmen, namentlich darin, daß bei starkem Salzzusatz (Ammoniumsulfat) die Kieselsäure aus der alkalischen Lösung ausgesalzen wird, so daß

[1] Intravenös eingeführt tötet die Kieselsäure, welche mit Kalksalzen unlösliche Niederschläge von kieselsaurem Kalk bildet, schon in kleinen Mengen unter den gleichen Erscheinungen, welche in einer früheren Arbeit als für die kalkfällenden Mittel charakteristisch beschrieben worden sind; namentlich fallen die fibrillären Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur in die Augen.

bewiesen ist, daß nicht erst nach Säurezusatz die Kieselsäure aus ihren Salzen in kolloider Form sich abscheidet, sondern daß sie in kolloider Form bereits in diesen Salzen enthalten ist. Lösungen von Wasserglas in saurer Milch lassen keine Kieselsäure im Dialysator durch sorgfältig gedichtetes Pergamentpapier hindurchtreten.

Durch die oben beschriebenen Versuche[1] ist bewiesen, daß Spuren kolloider Substanzen selbst dann die Darmwandung durchdringen, wenn dem Organismus kein Ferment zur Spaltung der dargebotenen Substanz zur Verfügung steht. Die Geringfügigkeit der hindurchtretenden Mengen entspricht dem geringen Diffusionsvermögen der kolloiden Substanzen und weist auf das Fehlen vitaler Kräfte im Darmepithel für die Aufnahme kolloider Lösungen hin.

[1] Die Versuche über Resorption kolloider Metalle haben bisher zu keinem positiven Resultate geführt.

Fleischfresser stets frei von nachweisbaren Mengen von Kieselsäure gefunden wird, so beweist ein Auftreten der Kieselsäure im Harn nach Fütterung der Tiere mit kolloider Kieselsäure den Durchtritt kolloider Substanz als solcher durch die Darmwandung.

Der Harn eines 1490 g schweren weißen Kaninchens gab nach 48stündigem Hungern des Tieres negativen Ausfall der Probe auf Kieselsäure mit Fluorkalzium und konzentrierter Schwefelsäure. Als jedoch das Tier täglich mit Milch gefüttert wurde, der 5 ccm Liquor natrii silicici und so viel Zitronensäure zugesetzt worden war, daß die Mischung sauer reagierte, konnte schon am zweiten Tage das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn nach Veraschen desselben im Platintiegel nachgewiesen werden. Mit der Wage bestimmbare Quantitäten von SiO_2 konnten aber selbst dann nicht erzielt werden, als das Tier 10 ccm des konzentrierten Liquor natrii silicici als Beimengung zur Milch erhalten hatte.

Ebenso deutlich war das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn von zwei jungen Hunden, welche ausschließlich mit saurer Milch, die große Mengen (10 g pro die) kolloider Kieselsäure enthielt, gefüttert wurden. Die Geschmacksnerven solcher jungen Hunde müssen wohl in den ersten Monaten noch wenig entwickelt sein, da sie mit Begierde große Quantitäten der widerlich schmeckenden, kieselsäurereichen sauren Milch zu sich nahmen. Bei den Hunden konnte ebensowenig wie bei den Kaninchen die Menge der Kieselsäure im Harn durch Steigerung der Menge der verfütterten Kieselsäure vermehrt werden.

Bei diesen Versuchen steht ebenso wie bei den Versuchen über die Resorption von Hühnereiweißlösungen zu vermuten, daß nicht die ganze resorbierte Kieselsäuremenge im Harn erscheint, sondern daß ein Teil im Körper zurückgehalten wird, da auch bei intravenöser und subkutaner Injektion von Wasserglas nur ein kleiner Teil der injizierten Kieselsäure durch den Harn ausgeschieden wird.

Eine besondere Sorgfalt wurde auf den Nachweis verwendet, daß tatsächlich die den Tieren verfütterte Kieselsäure diesen nur in kolloider Form dargeboten wurde, wozu allerdings bemerkt werden muß, daß Kieselsäure in nichtkolloider Form (also der Formel H_2SiO_3 entsprechend) gar nicht bekannt zu sein scheint. Diffusionsversuche ergaben, daß Natrium silicicum selber mit Wasser nur kolloide Lösungen bildet, die in fast allen physikalischen Punkten mit Lösungen von Alkalialbuminat völlig übereinstimmen, namentlich darin, daß bei starkem Salzzusatz (Ammoniumsulfat) die Kieselsäure aus der alkalischen Lösung ausgesalzen wird, so daß

[1] Intravenös eingeführt tötet die Kieselsäure, welche mit Kalksalzen unlösliche Niederschläge von kieselsaurem Kalk bildet, schon in kleinen Mengen unter den gleichen Erscheinungen, welche in einer früheren Arbeit als für die kalkfällenden Mittel charakteristisch beschrieben worden sind; namentlich fallen die fibrillären Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur in die Augen.

bewiesen ist, daß nicht erst nach Säurezusatz die Kieselsäure aus ihren Salzen in kolloider Form sich abscheidet, sondern daß sie in kolloider Form bereits in diesen Salzen enthalten ist. Lösungen von Wasserglas in saurer Milch lassen keine Kieselsäure im Dialysator durch sorgfältig gedichtetes Pergamentpapier hindurchtreten.

Durch die oben beschriebenen Versuche[1] ist bewiesen, daß Spuren kolloider Substanzen selbst dann die Darmwandung durchdringen, wenn dem Organismus kein Ferment zur Spaltung der dargebotenen Substanz zur Verfügung steht. Die Geringfügigkeit der hindurchtretenden Mengen entspricht dem geringen Diffusionsvermögen der kolloiden Substanzen und weist auf das Fehlen vitaler Kräfte im Darmepithel für die Aufnahme kolloider Lösungen hin.

[1] Die Versuche über Resorption kolloider Metalle haben bisher zu keinem positiven Resultate geführt.

Fleischfresser stets frei von nachweisbaren Mengen von Kieselsäure gefunden wird, so beweist ein Auftreten der Kieselsäure im Harn nach Fütterung der Tiere mit kolloider Kieselsäure den Durchtritt kolloider Substanz als solcher durch die Darmwandung.

Der Harn eines 1490 g schweren weißen Kaninchens gab nach 48stündigem Hungern des Tieres negativen Ausfall der Probe auf Kieselsäure mit Fluorkalzium und konzentrierter Schwefelsäure. Als jedoch das Tier täglich mit Milch gefüttert wurde, der 5 ccm Liquor natrii silicici und so viel Zitronensäure zugesetzt worden war, daß die Mischung sauer reagierte, konnte schon am zweiten Tage das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn nach Veraschen desselben im Platintiegel nachgewiesen werden. Mit der Wage bestimmbare Quantitäten von SiO_2 konnten aber selbst dann nicht erzielt werden, als das Tier 10 ccm des konzentrierten Liquor natrii silicici als Beimengung zur Milch erhalten hatte.

Ebenso deutlich war das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn von zwei jungen Hunden, welche ausschließlich mit saurer Milch, die große Mengen (10 g pro die) kolloider Kieselsäure enthielt, gefüttert wurden. Die Geschmacksnerven solcher jungen Hunde müssen wohl in den ersten Monaten noch wenig entwickelt sein, da sie mit Begierde große Quantitäten der widerlich schmeckenden, kieselsäurereichen sauren Milch zu sich nahmen. Bei den Hunden konnte ebensowenig wie bei den Kaninchen die Menge der Kieselsäure im Harn durch Steigerung der Menge der verfütterten Kieselsäure vermehrt werden.

Bei diesen Versuchen steht ebenso wie bei den Versuchen über die Resorption von Hühnereiweißlösungen zu vermuten, daß nicht die ganze resorbierte Kieselsäuremenge im Harn erscheint, sondern daß ein Teil im Körper zurückgehalten wird, da auch bei intravenöser und subkutaner Injektion von Wasserglas nur ein kleiner Teil der injizierten Kieselsäure durch den Harn ausgeschieden wird.

Eine besondere Sorgfalt wurde auf den Nachweis verwendet, daß tatsächlich die den Tieren verfütterte Kieselsäure diesen nur in kolloider Form dargeboten wurde, wozu allerdings bemerkt werden muß, daß Kieselsäure in nichtkolloider Form (also der Formel H_2SiO_3 entsprechend) gar nicht bekannt zu sein scheint. Diffusionsversuche ergaben, daß Natrium silicicum selber mit Wasser nur kolloide Lösungen bildet, die in fast allen physikalischen Punkten mit Lösungen von Alkalialbuminat völlig übereinstimmen, namentlich darin, daß bei starkem Salzzusatz (Ammoniumsulfat) die Kieselsäure aus der alkalischen Lösung ausgesalzen wird, so daß

[1] Intravenös eingeführt tötet die Kieselsäure, welche mit Kalksalzen unlösliche Niederschläge von kieselsaurem Kalk bildet, schon in kleinen Mengen unter den gleichen Erscheinungen, welche in einer früheren Arbeit als für die kalkfällenden Mittel charakteristisch beschrieben worden sind; namentlich fallen die fibrillären Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur in die Augen.

bewiesen ist, daß nicht erst nach Säurezusatz die Kieselsäure aus ihren Salzen in kolloider Form sich abscheidet, sondern daß sie in kolloider Form bereits in diesen Salzen enthalten ist. Lösungen von Wasserglas in saurer Milch lassen keine Kieselsäure im Dialysator durch sorgfältig gedichtetes Pergamentpapier hindurchtreten.

Durch die oben beschriebenen Versuche[1] ist bewiesen, daß Spuren kolloider Substanzen selbst dann die Darmwandung durchdringen, wenn dem Organismus kein Ferment zur Spaltung der dargebotenen Substanz zur Verfügung steht. Die Geringfügigkeit der hindurchtretenden Mengen entspricht dem geringen Diffusionsvermögen der kolloiden Substanzen und weist auf das Fehlen vitaler Kräfte im Darmepithel für die Aufnahme kolloider Lösungen hin.

[1] Die Versuche über Resorption kolloider Metalle haben bisher zu keinem positiven Resultate geführt.

in ausgewaschenen Darmschlingen, also die Abwesenheit von Pankreassekret, und schließlich die nach reichlichem Genusse von rohen Hühnereiern beim Menschen öfters beobachtete Albuminurie. Auch die Ausscheidung von Fermenten im Harn wurde vielfach auf eine Resorption derselben aus dem Magendarmkanal bezogen. Eine nähere Betrachtung zeigt nun, daß die oben erwähnten Befunde keinen sicheren Beweis für die Aufnahme kolloider Substanzen abgeben können, da es sich bei allen um Substanzen handelte, welche von jeder Körperzelle zerlegt und wieder synthetisiert werden können, nämlich nur um Eiweißkörper. In früheren Zeiten wußte man noch nichts von dem ubiquitären Vorkommen verschiedener Fermente in jeder einzelnen Zelle.

Allerdings würde der Nachweis von dem Erscheinen verfütterter Fermente, die zu den nicht diffusiblen Körpern gehören, im Harn den sichersten Beweis für die Aufnahme kolloider Substanzen als solcher abgeben; allein von den bisher nachgewiesenen Harnfermenten ist es durch nichts wahrscheinlich gemacht, daß sie aus dem Magendarmkanal stammen und nicht bei Zerfall von Körperzellen in die Säfte gelangt sind. Dazu bedürfte es des Nachweises eines im Tierkörper nicht vorkommenden Fermentes im Harn nach Einbringen desselben in den Magendarmkanal, ein Nachweis, der bisher noch nicht erbracht ist. Bei einer Nachprüfung der Beobachtungen von Brücke konnte niemals Kasein im Blut oder Chylus sicher nachgewiesen werden, auch nicht durch Darreichung großer Mengen von Kaseinlösung, dagegen bestätigten Versuche am Kaninchen das Auftreten von Albuminurie bei Darreichung exzessiver Mengen von rohem Hühnereiweiß bei Ausschluß aller sonstigen Nahrung.

Der lange Darm der Pflanzenfresser und ihre mangelnde Gewöhnung an reichen Eiweißgehalt in der Nahrung ließen Kaninchen als das geeignetste Versuchstier erscheinen. Nach einem 48stündigen vorbereitenden Hungern erhielt ein Kaninchen von 1750 g Gewicht 4 Tage hindurch täglich 100 ccm unverdünnten Hühnereiweißes, das durch Schlagen von Membranen befreit worden war, mit der Schlundsonde in den Magen. Nach 48 Stunden gab der vorher eiweißfreie Harn eine schwache Opaleszenz bei der Kochprobe mit Essigsäure nach Kochsalzzusatz, mit konzentrierter Salpetersäure nach Kochsalzzusatz keine Trübung, wohl aber ganz schwache Fällung mit Brückes Reagens und mit Sublimat in saurer Lösung. Esbachs Reagens verursachte ebenfalls nur schwache Trübung des vorher klaren sauren Urins. Dieser Befund blieb während der ganzen Versuchsdauer der gleiche. Trotzdem das Tier täglich 100 ccm Hühnereiweiß erhielt, konnten im Harn keine quantitativ bestimmbaren Mengen von Eiweiß nachgewiesen werden. Bei der Schärfe der angewandten Eiweißreagentien kann noch nicht $^1/_{20000}$ der verfütterten Eiweißmengen durch die Nieren ausgeschieden worden sein. Ein Nachweis, daß die ausgeschiedene Substanz Hühnereiweiß und nicht Serumalbumin war, konnte nicht erbracht werden, da

der einzige bekannte, diagnostisch verwertbar erscheinende Unterschied zwischen Eieralbumin und Serumalbumin, daß ersteres durch Äther fällbar sei, letzteres nicht, bei großen Verdünnungen im Stich läßt.[1] Sehr auffällig war bei dem oben beschriebenen Versuch das Versagen der sonst so scharfen Probe mit konzentrierter Salpetersäure nach Kochsalzzusatz, so daß die Natur der im Harn bei Hühnereiweißfütterung auftretenden Substanz noch der Aufklärung bedarf.

Als Resultat ergab der Versuch, daß beim hungernden Pflanzenfresser selbst nach Eingabe exzessiver Mengen kolloidaler Eiweißlösung nur Spuren im Harn nachweisbar wurden. Einen sicheren Beweis für den Durchtritt kolloiden Eiweißes durch die Darmwandung können diese Spuren deshalb nicht bilden, weil die Möglichkeit der Rückbildung von Eiweißspaltungsprodukten zu Hühnereiweiß innerhalb der Darmepithelien nicht bestritten werden kann. Es liegt die Möglichkeit vor, daß bedeutend größere Mengen von Eieralbumin in die Säfte übergingen, als durch die Nieren ausgeschieden wurden, da Versuche von J. Munk und Lewandowsky[2] bewiesen haben, daß nur ein kleiner Teil von intravenös eingeführtem Hühnereiweiß im Harn erscheint.

Ein sicherer Beweis für den Durchtritt kolloider Substanz als solcher durch die Darmwandung kann nur bei solchen Körpern erbracht werden, für deren Spaltung dem Organismus keine Fermente zu Gebote stehen, und wir besitzen sowohl in den Lösungen kolloider Kieselsäure wie in den Lösungen kolloider Metalle (wie Platin, Silber und anderen) wässerige Lösungen, welche der obigen Bedingung entsprechen.

Ob die Darmschleimhaut ein Ferment enthält, welches kolloide Kieselsäure zu spalten vermag, oder nicht, davon kann man sich mit Hilfe der Methode der Messung der Gefrierpunktserniedrigung überzeugen. Da eine Lösung von Kieselsäure, mit zerriebener Darmschleimhaut versetzt, keine Veränderung ihres Gefrierpunktes erleidet, so besitzt der Darm auch kein Ferment, welches Kieselsäure in kleinere Moleküle zu spalten vermag.

Der Harn der Pflanzenfresser enthält ebenso wie die Bindegewebssubstanzen der Wirbeltiere stets Kieselsäure, deren molekularer Zustand nicht bekannt ist und wegen der geringen Quantitäten von Kieselsäure auch nicht bestimmt werden kann; ebensowenig wissen wir etwas über die molekularen Verhältnisse der Kieselsäure in den Pflanzen, aus deren Kieselsäurevorräten die höheren Tiere ihre Kieselsäure entnehmen, noch etwas über die Aufnahme der Kieselsäure in die pflanzlichen Organismen. Da aber der Harn der Pflanzenfresser bei Milchnahrung und der Harn der

[1] Es erscheint noch zweifelhaft, ob dem gereinigten Eieralbumin ein anderes Verhalten gegen Äther zukommt als dem Serumalbumin und ob nicht physikalische Momente die beobachtete Differenz erklären.

[2] Über die Schicksale der Eiweißstoffe nach Einführung in die Blutbahn. *Dies Archiv.* 1899. Physiolog. Abtlg. Suppl. S. 73.

Fleischfresser stets frei von nachweisbaren Mengen von Kieselsäure gefunden wird, so beweist ein Auftreten der Kieselsäure im Harn nach Fütterung der Tiere mit kolloider Kieselsäure den Durchtritt kolloider Substanz als solcher durch die Darmwandung.

Der Harn eines 1490 g schweren weißen Kaninchens gab nach 48stündigem Hungern des Tieres negativen Ausfall der Probe auf Kieselsäure mit Fluorkalzium und konzentrierter Schwefelsäure. Als jedoch das Tier täglich mit Milch gefüttert wurde, der 5 ccm Liquor natrii silicici und so viel Zitronensäure zugesetzt worden war, daß die Mischung sauer reagierte, konnte schon am zweiten Tage das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn nach Veraschen desselben im Platintiegel nachgewiesen werden. Mit der Wage bestimmbare Quantitäten von SiO_2 konnten aber selbst dann nicht erzielt werden, als das Tier 10 ccm des konzentrierten Liquor natrii silicici als Beimengung zur Milch erhalten hatte.

Ebenso deutlich war das Auftreten der Kieselsäurereaktion im Harn von zwei jungen Hunden, welche ausschließlich mit saurer Milch, die große Mengen (10 g pro die) kolloider Kieselsäure enthielt, gefüttert wurden. Die Geschmacksnerven solcher jungen Hunde müssen wohl in den ersten Monaten noch wenig entwickelt sein, da sie mit Begierde große Quantitäten der widerlich schmeckenden, kieselsäurereichen sauren Milch zu sich nahmen. Bei den Hunden konnte ebensowenig wie bei den Kaninchen die Menge der Kieselsäure im Harn durch Steigerung der Menge der verfütterten Kieselsäure vermehrt werden.

Bei diesen Versuchen steht ebenso wie bei den Versuchen über die Resorption von Hühnereiweißlösungen zu vermuten, daß nicht die ganze resorbierte Kieselsäuremenge im Harn erscheint, sondern daß ein Teil im Körper zurückgehalten wird, da auch bei intravenöser und subkutaner Injektion von Wasserglas nur ein kleiner Teil der injizierten Kieselsäure durch den Harn ausgeschieden wird.

Eine besondere Sorgfalt wurde auf den Nachweis verwendet, daß tatsächlich die den Tieren verfütterte Kieselsäure diesen nur in kolloider Form dargeboten wurde, wozu allerdings bemerkt werden muß, daß Kieselsäure in nichtkolloider Form (also der Formel H_2SiO_3 entsprechend) gar nicht bekannt zu sein scheint. Diffusionsversuche ergaben, daß Natrium silicicum selber mit Wasser nur kolloide Lösungen bildet, die in fast allen physikalischen Punkten mit Lösungen von Alkalialbuminat völlig übereinstimmen, namentlich darin, daß bei starkem Salzzusatz (Ammoniumsulfat) die Kieselsäure aus der alkalischen Lösung ausgesalzen wird, so daß

[1] Intravenös eingeführt tötet die Kieselsäure, welche mit Kalksalzen unlösliche Niederschläge von kieselsaurem Kalk bildet, schon in kleinen Mengen unter den gleichen Erscheinungen, welche in einer früheren Arbeit als für die kalkfällenden Mittel charakteristisch beschrieben worden sind; namentlich fallen die fibrillären Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur in die Augen.

bewiesen ist, daß nicht erst nach Säurezusatz die Kieselsäure aus ihren Salzen in kolloider Form sich abscheidet, sondern daß sie in kolloider Form bereits in diesen Salzen enthalten ist. Lösungen von Wasserglas in saurer Milch lassen keine Kieselsäure im Dialysator durch sorgfältig gedichtetes Pergamentpapier hindurchtreten.

Durch die oben beschriebenen Versuche[1] ist bewiesen, daß Spuren kolloider Substanzen selbst dann die Darmwandung durchdringen, wenn dem Organismus kein Ferment zur Spaltung der dargebotenen Substanz zur Verfügung steht. Die Geringfügigkeit der hindurchtretenden Mengen entspricht dem geringen Diffusionsvermögen der kolloiden Substanzen und weist auf das Fehlen vitaler Kräfte im Darmepithel für die Aufnahme kolloider Lösungen hin.

[1] Die Versuche über Resorption kolloider Metalle haben bisher zu keinem positiven Resultate geführt.

Über die chemische Natur des Pepsins und anderer Verdauungsenzyme.

Vorläufige Mitteilung

von

Dr. Hans Friedenthal und S. Miyamota.

(Aus der speziell-physiologischen Abteilung des Physiologischen Institutes zu Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. März 1902.)

Bei der Untersuchung des reinen Magensaftes eines von Pawlow operierten Hundes hatte der eine von uns[1] gefunden, daß das Pepsin von der Magenschleimhaut in Form einer sehr kompliziert gebauten nukleoproteidartigen Verbindung abgeschieden wird, die durch bloßes Verdünnen des Magensaftes in der Kälte ausgefällt wird[2] und sämtliche für Nukleoproteide charakteristischen Spaltungsprodukte, wie Pentose, Xanthinbasen, Phosphorsäure und Eiweißkörper aufwies. Ähnlich gebaute Nukleoproteide ließen sich auch in Präparaten anderer Verdauungsenzyme nachweisen, und in jedem Falle war die vom Nukleoproteid abgetrennte Flüssigkeit frei von Enzymwirkung. Wenn dieser Befund auch dafür sprach, daß die Verdauungsenzyme in Gestalt sehr komplizierter Verbindungen vom Organismus abgeschieden werden, blieb doch die Frage offen, ob alle Komponenten dieser Riesenmoleküle bei der Enzymwirkung notwendig oder beteiligt sind, oder ob es gelingen würde, bei der Spaltung des Ausgangsmaterials noch wirksame Enzyme zu erzielen.

In der Tat gelingt es, sowohl beim Pepsin als beim Trypsin und beim Invertin, bei Erhaltung der enzymatischen Wirksamkeit Präparate darzustellen, bei denen das Ausbleiben der Orcinreaktion das Fehlen der Nukleinsäurekomponente beweist, während das Ausbleiben der für die Eiweißkörper charakteristischen Farbenreaktion auch die Abwesenheit einer Eiweißkomponente sicherstellt. Dieser Befund zeigt aufs neue, daß die vom Organismus abgeschiedenen Enzyme komplizierter zusammengesetzt sein müssen als die bekannten Nukleoproteide, da sie außer der Nukleinsäure- und der Eiweißkomponente noch eine dritte Kette von unbekannter Zusammensetzung enthalten, welche gerade der Träger der Enzymwirkung

---

[1] Friedenthal, Beiträge zur Kenntnis der Fermente. *Arch. f. (An. u.) Physiol.* 1900. S. 181.

[2] Wie von Nencki und seinen Schülern festgestellt worden war.

sein muß. Die gereinigten Enzyme enthalten bedeutend weniger Asche als das Ausgangsmaterial und gehören nach dem Ergebnis von Dialysierversuchen immer noch zu den kolloiden oder zum mindesten zu hochmolekularen Verbindungen, welche sorgfältig gedichtetes Pergamentpapier nicht zu durchdringen vermögen. Über die chemische Natur dieser wirksamen Komponente des im Magensaft und anderen enzymhaltigen Lösungen vorhandenen Nukleoproteides müssen erst weitere Beobachtungen Aufschluß geben; schon nach den bisherigen Ergebnissen ist es aber nicht mehr angängig, die Enzymwirkung aus den Eigenschaften von Eiweißkörper herzuleiten und zu erklären, wie von verschiedenen Seiten versucht worden ist.

Neue Versuche zur Frage nach der Stellung des Menschen im zoologischen System.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

Der Kgl. Akademie der Wissenschaften in Berlin vorgelegt von Herrn Engelmann.

Wenn auch jeder systematischen Einteilung der heute lebenden Organismen bei der Dürftigkeit der paläontologischen Urkunden ein subjektives Element beigemischt ist, da wir keinen objektiven Maßstab für die Bewertung von Unterschieden und Ähnlichkeiten bei nahe verwandten Lebewesen besitzen, so reicht doch das bis heute bekanntgewordene Tatsachenmaterial bereits hin, um festzustellen, daß allein auf Grund morphologischer Vergleichung die Familie der Anthropiden in gleicher Weise wie die Familie der Anthropoïden der Ordnung der Primaten oder Pitheci und innerhalb dieser Ordnung in die gemeinsame Unterordnung der Katarrhinen einzureihen ist. Obwohl bereits Huxley darauf aufmerksam machte, daß die morphologischen Unterschiede zwischen einem Gorilla und einem Menschen geringer seien als die zwischen einem Gorilla und den niedrigststehenden Affen hat doch erst Selenka auf Grund neuer Untersuchungen über die Plazentation der katarrhinen Affen die Gattung Homo sapiens in die Unterordnung der Katarrhinen eingereiht, während die übrigen Zoologen teils die Stellung des Menschen im zoologischen System völlig offen ließen, teils die Gattung „Homo sapiens“ in einer besonderen Unterordnung den katarrhinen Affen gegenüberstellten, teils sogar eine besondere Ordnung der Gattung „Homo“ glaubten zuteilen zu müssen. Bei keiner der bisherigen Einteilungen der Ordnung der Primaten, nicht einmal in der von Selenka gegebenen, kommt die nahe Verwandtschaft der Anthropoiden und der Anthropiden einerseits, kommen die erheblichen Abweichungen dieser beiden Gruppen den übrigen katarrhinen Affen gegenüber andererseits zu genügendem Ausdruck.

Teilen wir die Ordnung der Primaten oder Affen in die beiden Unterabteilungen der Platyrrhinen und der Katarrhinen, so müssen wir unter die Katarrhinen zwei Unterordnungen einreihen: die Cynomorphen oder Schwanzaffen mit Backentaschen, äußerem Schwanz, großen Gesäßschwielen, Placenta bidiscoidalis und zwei Sakralwirbeln, und die Anthropomorphen, (mit Homo sapiens) ohne Backentaschen und ohne äußeren Schwanz mit vier bis fünf Sakralwirbeln und Placenta monodiscoidalis.

Mit dieser Einteilung, die schon durch die vergleichende morphologische Betrachtung der verschiedenen Primatengattungen gerechtfertigt wird,

erledigt sich für den zoologischen Systematiker die Frage, ob der Mensch vom Affen abstammt, ganz von selbst. Ebensowenig wie für irgendein anderes Glied der Ordnung der Primaten oder Affen besitzt für die Gattung Homo sapiens die Frage nach der Abstammung von einem Affen einen Sinn, da der Mensch heute noch morphologisch zu den Affen gerechnet werden muß. In den meisten Fällen wird mit der Frage nach der Abstammung des Menschen vom Affen der Sinn verbunden, daß man wissen möchte, ob die Vorfahren der heutigen Menschen völlig das Aussehen eines der heute lebenden Affenarten — etwa das des Gorilla — besessen haben sollten, und in diesem Sinne läßt sich die Frage freilich nur mit Wahrscheinlichkeit verneinen, da keine der heute lebenden Tierarten von einem mit den jetzt lebenden Tieren völlig identischen Wesen abstammen wird.

Eine Rechtfertigung findet die oben gegebene Zusammenfassung der Anthropiden und Anthropoiden in eine gemeinsame Unterordnung (Anthropomorphae) durch den Ausfall von Experimenten, in welchen der Nachweis geführt werden konnte, daß das Blut der anthropoiden Affen größere chemische Ähnlichkeit in gewissen Punkten besitzt mit dem Blute des Menschen als mit dem Blute niederer Affenarten, die zu der Unterordnung der Cynomorphae gehören. Injiziert man nach einem zuerst von Bordet[1] angegebenen Verfahren Blutserum einer cynomorphen Affenart in mehreren Intervallen Kaninchen subkutan, so nimmt das Blutserum so vorbehandelter Kaninchen die Eigenschaft an, bei Berührung mit einer minimalen Quantität des injizierten Blutes sogleich oder nach einiger Zeit einen Niederschlag zu geben. Bei Injektion von Blutserum von Cynocephalus hamadryas unter die Haut von Kaninchen nahm das Blutserum der Kaninchen die Eigenschaft an, bei Berührung mit einem Tropfen Blut des Mantelpavian sofort einen reichlichen Niederschlag zu geben, wobei statt eines Tropfens frischen Blutes auch die Aufschwemmung eines eingetrockneten Blutfleckes mit physiologischer Kochsalzlösung dienen konnte. Nach Untersuchungen von Uhlenhut[2] tritt die von Bordet entdeckte Fällungsreaktion selbst dann ein, wenn Blut durch drei Monate aufbewahrt und bereits in stinkende Fäulnis übergegangen ist, ebenso wenn das zur Verwendung kommende Blut in Waschwasser oder Urin suspendiert wird. In den oben angeführten Versuchen wurde das den Tieren fast unmittelbar nach dem Tode entnommene Blut dadurch konserviert, daß es auf Filtrierpapier aufgesogen und über Phosphorpentoxyd oder Chlorkalzium getrocknet wurde. In trockenem Zustande über Chlorkalzium in Gefäßen aus dunklem Glas aufbewahrt, bleibt das Tierblut zur Anstellung der Fällungsreaktion lange Zeit haltbar, wenn jede Spur von Licht und Feuchtigkeit ferngehalten wird. Nach subkutaner Einverleibung von 26—51 ccm klaren Pavianserums starb ein Teil der injizierten

[1] *Annales de l'Inst. Pasteur* 1898. Nr. 10.
[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 17.

Kaninchen, während das Blut der überlebenden ein Serum absetzte, welches in Berührung mit Blut von cynomorphen Affenarten die gleiche Fällungsreaktion zeigte, wie mit dem Blut von Cynocephalus hamadryas. Nicht nur das Blut anderer Cynopithecen wie Cynocephalus dschelada verursachte eine Fällung, sondern in genau der gleichen Weise reagierte das Blut von Makakenarten, auch das von einer so differenten Gattung wie Colobus Guereza. Mit dem Blut des Menschen und der anthropomorphen Affen gab das Serum der behandelten Kaninchen keine Fällung, nicht einmal nach 24 Stunden, während seit den Versuchen von Grünbaum[1] bekannt ist, daß das Serum mit fremdartigem Serum gespritzter Kaninchen freilich erst nach längerer Zeit öfters Niederschläge gibt mit Blutarten von Tieren, welche keine Verwandtschaft besitzen mit demjenigen Tiere, dessen Serum zu den Injektionen verwandt worden war. Da die Versuche, welche die Verwandtschaft des Blutes der anthropoiden Affen mit dem Menschen dartun sollten, stets in gleicher Weise angestellt worden sind, möge die genauere Beschreibung der Anordnung eines solchen Versuches die Versuchstechnik klarlegen.

Ein hasengraues weibliches ausgewachsenes Kaninchen von kleiner Rasse und 2310 g Anfangsgewicht erhielt den 12. Mai 1902 2 ccm klares Pavianserum unter die Rückenhaut injiziert. Am 15. Mai erhielt das Tier, dessen Gewicht auf 2200 g gesunken war, wiederum eine Injektion von 2 ccm Pavianserum, das mit einigen Blutkörperchen vermischt war, am 17. Mai 3 ccm Pavianserum. Am 17. Mai erreichte das Gewicht des Tieres mit 2180 g seinen tiefsten Stand und hob sich von da an allmählich, trotzdem die subkutanen Injektionen von Pavianserum fortgesetzt wurden. Das Tier erhielt den 22. Mai 5 ccm, den 27. Mai und den 31. Mai je 5 ccm Pavianserum unter die Rückenhaut, so daß es vom 12. bis 31. Mai im ganzen 22 ccm Pavianserum subkutan erhalten hatte. Als nach dieser Zeit am 3. Juni ein provisorischer Aderlaß aus der Karotis vorgenommen wurde, zeigte das Serum, das sich nach 24 Stunden abgesetzt hatte, bei Vermischung mit einem Tropfen Pavianblut keine Niederschlagsbildung. Erst als das Tier am 7. Juni eine subkutane Injektion von 25 ccm Pavianserum und somit im ganzen 47 ccm Pavianserum erhalten hatte, trat nach 48 Stunden die Niederschlagsbildung bei Vermischung mit Pavianblut ein. Das Tier wurde nun aus der Bauchaorta völlig entblutet, um eine möglichst große Serummenge zu erhalten, und das nach 24 Stunden völlig klar abgesetzte Serum zum Nachweis der Blutverwandtschaft verwandt. Je 5 ccm des klaren Serums wurden versetzt mit 0,2 ccm einer Auflösung von angetrocknetem Blut in physiologischer Kochsalzlösung und die Gläschen in einem Wasserthermostaten einer Temperatur von 38° eine Stunde lang ausgesetzt. In denjenigen Gläschen, bei welchen das Blut von Cynocephalus hamadryas, von Cynocephalus dschelada, von Macacus cynomolgus und von Colobus Guereza zu-

gefügt worden war, war nach einer Stunde starke Trübung eingetreten, und es senkte sich allmählich ein Niederschlag zu Boden, während diejenigen Gläschen, welchen das Blut von Schimpansen und von Menschen zugefügt worden war, ihre ursprüngliche Durchsichtigkeit bewahrten. Die Differenz zwischen der Reaktion, die durch das Blut der cynomorphen Affen hervorgerufen war, und der unveränderten Serumbeschaffenheit nach dem Zusatz des Blutes vom Menschen und vom Menschenaffen war so deutlich, daß die Blutsverwandtschaft zwischen Mensch und Menschenaffe nun auch auf Grund des Ausfalls der Bordetschen Fällungsreaktion nicht mehr bezweifelt werden kann, zumal die anderen in dieser Richtung angestellten Versuche stets das gleiche Resultat ergaben, wie der oben ausführlicher beschriebene Versuch. Stets zeigte es sich, daß das Blut der cynomorphen Affenarten mit dem Serum von Kaninchen eine Fällungsreaktion ergab, während das Blut der Menschen und der Menschenaffen keine Reaktion ergaben, wenn die Einspritzungen von Pavianserum nicht allzu lange fortgesetzt worden waren. Injiziert man nämlich Kaninchen unaufhörlich in kurzen Intervallen Pavianserum, so kann in einigen Fällen auch mit Menschenblut eine Fällung erzielt werden, wenn auch die Tiere meistens an diesen Injektionen zugrunde gehen, ehe eine deutliche Reaktion mit Menschenblut eintritt. Auch in diesem Falle verhält sich das Blut der anthropomorphen Affen genau wie Menschenblut, das heißt, es gibt eine deutlich schwächere Reaktion als das Blut der cynomorphen Affenarten.

Die Blutsverwandtschaft zwischen Mensch und Menschenaffe konnte früher bereits durch die Tatsache demonstriert werden, daß Menschenblut die Blutkörperchen der anthropoiden Affen nicht zur Lösung bringt, während die Blutkörperchen der cynomorphen Affenarten in einigen Fällen aufgelöst wurden.

Injiziert man ferner frisches defibriniertes Menschenblut einer cynomorphen Affenart, so wird ein geringer Bruchteil des eingeführten Hämoglobins durch den Harn ausgeschieden, während größere Mengen defibrinierten Menschenblutes von anthropomorphen Affen vertragen wurden. Diese Versuche zeigen, daß im Menschenblutserum blutkörperchenlösende Stoffe, wahrscheinlich Fermente, vorhanden sind, welche die Blutkörperchen der cynomorphen Affen in vielen Fällen angreifen, die der anthropoiden Affen dagegen nicht. Da der Gehalt des Blutes der verschiedenen Individuen an Hämolysinen ein sehr wechselnder ist, so gelingt es nicht immer ohne Anwendung von Kunstgriffen die Einwirkung verschiedener Blutarten aufeinander sichtbar zu machen, und erst bei völligem Ersatz des Blutes einer Tierart durch das Blut einer nicht verwandten Art zeigt sich in allen Fällen die Unmöglichkeit des Austausches. Die Blutkörperchen des Hundes werden von Kaninchenhämolysinen so langsam zerstört, daß reichliche Transfusion von Hundeblut in Kaninchen möglich ist. Ersetzt man

dagegen allzu große Blutmengen durch Hundeblut, so sterben, wie Hédon[1] berichtet, die Kaninchen nach einigen Tagen, und nun zeigt ihr Blutserum die Fähigkeit, Hundeblutkörperchen zu lösen, in verstärktem Maße. In bezug auf die Variabilität ihres Vorkommens in den Körpersäften stimmen die Hämolysine mit den anderen Körperfermenten überein, und es bedeutete deshalb einen wichtigen Fortschritt in der Technik des Nachweises von Blutsverwandtschaft, als Bordet[2] lehrte, die Menge der natürlich vorkommenden Hämolysine und Präcipitine durch fortgesetzte Injektionen von fremden Blutarten zu steigern.

Fast gleichzeitig benutzten Deutsch, Uhlenhut, Wassermann und Schütze[3] die Bordetsche Fällungsreaktion zum Nachweis von Menschenblut, und letztere bemerkten, daß in einigen Fällen das Serum von Kaninchen, welchen Menschenblut einverleibt war, außer mit Menschen- auch mit Affenblut eine Trübung gab, welche allerdings weniger deutlich ausgesprochen war. Grünbaum[4] injizierte Kaninchen mit dem Blute von Gorilla, Orang-Utan und Schimpanse und fand, daß die mit dem Blut der anthropoiden Affen erzeugten Fällungen von den mit Menschenblut erzeugten nicht zu unterscheiden waren. Fügt man zu diesen bekanntgewordenen Tatsachen noch den Befund, daß es gelingt, bei Kaninchen, die mit dem Blut von niederen Affenarten vorbehandelt waren, experimentell einen solchen Gehalt des Serums an Präzipitinen zu erzeugen, daß nur das Blut cynomorpher Affen einen Niederschlag ergibt, das Blut vom Menschen und von anthropoiden Affen dagegen in keiner Weise reagiert, so kann die Einteilung der katarrhinen Affen auf Grund der Blutreaktionen zu keinem anderen Resultate führen als die morphologische Betrachtung, daß nämlich Menschen und anthropoide Affen in einer besonderen Unterordnung (Anthropomorphae) den Cynomorphen gegenübergestellt werden müssen. Leider stand bisher nicht das Blut von genügend vielen Hylobatesarten zur Verfügung, um die Frage zu entscheiden, ob dieses Genus in bezug auf Blutreaktion den anthropomorphen oder cynomorphen Affen zuzurechnen sei.

Morphologisch bildet diese Gruppe, welche die Schwanzlosigkeit und den Mangel an Backentaschen mit den anthropoiden Affen, den Besitz von großen Gesäßschwielen mit den cynomorphen Affen teilt, einen Übergang zwischen den beiden Gruppen, der sich auch physiologisch in interessanter Weise dadurch kundgibt, daß nach den Untersuchungen von Selenka bald eine Placenta bidiscoidalis, bald eine Placenta monodiscoidalis gebildet wird.

[1] *Arch. d. Méd. esp. et d'Anat. path.* XIV (3) p. 297. 1902.
[2] A. a. O.
[3] *Berl. Klin. Wochenschr.* 1901. Nr. 7.
[4] *The Lancet.* January 18. 1902.

Wieviel von der Verbrennungswärme von Brennstoffen läßt sich in mechanische Arbeit umsetzen?

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Vorgetragen in der Sitzung der Deutschen Physikalischen Gesellschaft am 12. Dezember 1902.)

Die Frage nach demjenigen Prozesse, welcher gestattet, unter Anwendung von Brennstoff das Maximum an chemischer Arbeit zu gewinnen, besitzt neben dem sehr hohen praktischen Interesse auch ein erhebliches theoretisches, da die quantitative Umwandlung von Wärme in mechanische Arbeit ohne störendes Auftreten nichtgewünschter Energieformen, wie z. B. der Volumenenergie, durch keinen der bisher bekanntgewordenen Prozesse ausgeführt gedacht werden konnte[1]. Kein Wunder, daß die Meinung die herrschende wurde, daß die quantitative Umwandlung einer gegebenen Wärmemenge in mechanische Arbeit, zumal in einer Dampfmaschine, auch theoretisch unmöglich sei. Als das Maximum der durch eine Dampfmaschine erhältlichen Arbeit sah man diejenige Arbeitsmenge an, welche durch eine sogenannte ideale Dampfmaschine, in welcher ein Carnotscher Kreisprozeß sich abspielt, erhalten werden konnte. Der Bruchteil der aufgewendeten Energiemenge, welcher in einer solchen idealen Dampfmaschine als effektive Arbeit erhalten werden konnte, war bei einer tiefsten Kondensatortemperatur von 20° zwar klein, aber jede Abweichung vom Carnotschen Kreisprozeß sollte in einer Dampfmaschine zu neuen Verlusten führen, niemals zu einer vorteilhafteren Ausnutzung der aufgewendeten Oxydationsenergie.

Bei Verwertung einer Oxydationsenergie kann niemals ein vollkommener Kreisprozeß ausgeführt gedacht werden, da immer neue Mengen von Verbrennungsprodukten entstehen, die bei einem Kreisprozeß sich in der Maschine anhäufen würden. Es muß daher die Frage entstehen, ob bei Abweichung vom Kreisprozeß in einer Dampfmaschine mehr Arbeit erhalten werden kann als in einer „idealen“ Dampfmaschine, welche höchstens ein

[1] Bei der Wärmezufuhr zu einem idealen Gase soll ebenfalls die gesamte zugeführte Wärme als Arbeit erhalten werden. Dieser Prozeß hat aber einen Stoff vom Molekulargewicht Null, also eine physikalische Unmöglichkeit zur Voraussetzung. Kein Gas besitzt für wechselnde Volumina bei gleicher Temperatur den gleichen Energieinhalt. Volumenenergie tritt bei jedem bisher denkbaren kalorischen Prozeß als störender Faktor auf.

Drittel der gelieferten Energie verwenden kann; zwei Drittel der Energie, welche der Brennstoff bei der Oxydation liefert, werden also in einer solchen nutzlos verschleudert.

Bei der Dampfmaschine mit Carnotschem Kreisprozeß tritt Flüssigkeit von der höchsten im Prozeß vorkommenden Temperatur in den Kessel ein, nimmt im Kessel einen Teil der Oxydationswärme der Feuergase auf und verwandelt diese Wärme ohne Erhöhung der eigenen Temperatur quantitativ in Volumenenergie. Von der so erhaltenen Volumenenergie wird im Arbeitszylinder ein Teil in Arbeit umgewandelt, ein Teil als Wärme im Kondensator nutzlos abgeführt, ein dritter Teil im Speisezylinder wieder in Wärme zurückverwandelt unter Aufwendung von Arbeit. Fast genau die Hälfte der Oxydationsenergie der Feuergase ist im theoretisch besten Falle, nämlich bei einer Kesseltemperatur von 360°, mit den Feuergasen nutzlos abgezogen, von der übrig bleibenden Hälfte der Wärme wird ebenfalls noch ein großer Teil durch die Kondensatorflüssigkeit abgeführt und mit dieser vergeudet.

Alle eben geschilderten Verlustquellen werden in einer Dampfmaschine vermieden, welche keinen Kreisprozeß ausführt, sondern das Arbeitsmittel nach geleisteter Arbeit verbrennt. Eine solche Dampfmaschine ist, da sie keine Verlustquelle in sich birgt, imstande, die gesamte Verbrennungswärme eines flüssigen Brennmaterials in nutzbare mechanische Arbeit — im denkbar besten Falle — umzuwandeln, ja es ist sogar möglich, Dampfmaschinen zu konstruieren, welche nicht nur die gesamte Verbrennungswärme des verbrauchten Brennstoffs in mechanische Arbeit überführen, sondern sogar die Umgebung abkühlen und auf Kosten der Umgebungstemperatur neue Wärmemengen in mechanische Arbeit umzuwandeln gestatten.

Durch Abkehr von Carnotschen Kreisprozeß ist es möglich, eine „ideale“ Dampfmaschine zu konstruieren, bei welcher der Arbeitswert des Brennstoffs gleich der Oxydationsenergie des Brennstoffs sich ergibt, ohne Zuhülfenahme des absoluten Nullpunktes als Kondensatortemperatur. Es sollen bei der im folgenden beschriebenen Dampfmaschine die Verluste durch Reibung nnd Strahlung als von Null unmerklich wenig verschieden angenommen werden, die Temperatur der Umgebung betrage überall 20°, so daß außerhalb der Maschine kein Wärmepotentialgefälle herrscht.

In einem Kessel, in welchen Flüssigkeit von der Temperatur der Umgebung (20°) eintritt, verwandelt sich durch Wärmezufuhr isovolumetrisch die eingeführte Flüssigkeit in Dampf oberhalb der kritischen Temperatur der benutzten Flüssigkeit; durch den im Kessel herrschenden Druck wird die Volumenzunahme der eingeführten Flüssigkeit verhindert. Während also im Kessel der Carnotschen Maschine die Temperatur konstant bleibt, und die zugeführte Wärme quantitativ in Volumenenergie übergeführt wird, steigt im Kessel der neuen Maschine die Temperatur bis zur Höchsttemperatur und bleibt quantitativ als Wärme ohne Umformung erhalten.

Jetzt tritt ein Teil des Kesselinhaltes, also ein Gasvolumen von Höchsttemperatur, in den Zylinder und expandiert in diesem unter Arbeitsleistung. Dabei tritt Temperatursenkung, Drucksenkung und Kondensation ein, während im Zylinder der CARNOTschen Dampfmaschine Verdampfung eintrat. Bei der neuen Maschine, bei welcher Gas oberhalb der kritischen Temperatur vom spezifischen Gewicht einer Flüssigkeit expandierte, tritt Kälte unterhalb der Umgebungstemperatur auf, und zwar je nach den benutzten Drucken mit beliebiger Annäherung an den absoluten Nullpunkt. Bei der CARNOTschen Maschine ist die Umgebungstemperatur zugleich die tiefste erreichbare Temperatur. Im Zylinder der neuen Maschine resultiert ein Gemenge von Flüssigkeit und Dampf, je höher der Kesseldruck, desto größer der Bruchteil des freiwillig gebildeten Kondensates.

Ein Teil der dem Kessel zugeführten Wärme ist während der Expansion im Zylinder in Arbeit übergeführt worden, ein Teil ist noch als Volumenenergie in dem restirenden Dampf enthalten. In der CARNOTschen Dampfmaschine wird ein Teil dieser restierenden Volumenenergie durch die Kondensatorflüssigkeit nutzlos abgeführt, in der neuen Maschine wird der restierende Dampf in die Feuerung geführt und dort verbrannt, wobei die Volumenenergie sich zu der Oxydationswärme addiert. Die schon verdampfte Flüssigkeit besitzt eine höhere Verbrennungswärme, als das Ausgangsmaterial.

Leite ich den Prozeß so, daß durch die Oxydationsenergie des verbrennenden Dampfes gerade die in Form von Arbeit verschwundene Wärme ersetzt wird, so habe ich eine verlustlose Maschine. Die Abgase verlassen mit der Umgebungstemperatur den Kessel, da sie mit immer neuen Mengen Flüssigkeit von 20 ° zuletzt in Berührung waren, während in der CARNOTschen Maschine im besten Falle allein durch die Hitze der Abgase etwa 45 % nutzlos verbraucht werden.

Folgende Rechnung zeigt die Gleichheit von Oxydationsenergie und geleisteter Arbeit in der neuen Dampfmaschine. M Kalorien brauche ich um B Einheiten flüssigen Brennstoffs von T_1 auf T_2 isovolumetrisch zu erhitzen. T_2 liege oberhalb der kritischen Temperatur der benutzten Flüssigkeit. Bei freiwilliger Expansion des entstandenen Dampfes bis 1 Atm. wird ein Bruchteil der zugeführten Wärme in Arbeit verwandelt M/p, der Wärmerest steckt in dem Gemenge von Dampf und Flüssigkeit von der Temperatur T_3, die tiefer als T_2 liegt. Es bleiben von den (B) Einheiten Dampf nach der Arbeitsleistung B/a Einheiten als Dampf von T_3 und B—B/a Einheiten als Flüssigkeit von der Temperatur T_3 zurück. (Es wird jetzt angenommen, daß T_3 oberhalb von 20 ° gelegen sei, was, wie oben gezeigt nicht notwendig ist.) Um (B) Einheiten Brennstoff von T_1 auf T_3 zu erwärmen, brauche ich (H) Kalorien, also um (B — B/a) Einheiten auf T_3 zu erwärmen H (B — B/a). Um B Einheiten in Dampf von T_3 zu ver-

wandeln, brauche ich y Kalorien, also um B/a Einheiten zu verwandeln y (B/a) Kalorien. Nun besteht die Gleichung

$$M = \frac{M}{p} + x\left(B - \frac{B}{a}\right) + y\left(\frac{B}{a}\right).$$

Die Wärmemenge x (B — B/a), d. h. die im freiwilligen Kondensat steckende Wärme, wird dem Kessel durch die Speisepumpe wieder zugeführt, geht also nicht verloren.

Die Energiemenge y (B/a) leite ich in die Feuerung und verbrenne den Dampf, so daß die Energie als Wärme auf neuen Kesselinhalt übergeht. Mit steigendem Druck und Temperaturintervall nimmt der im Zylinder in mechanische Arbeit umgewandelte Bruchteil von M (M/p) beständig zu, während die als Dampf verbleibende Brennstoffmenge stetig abnimmt. Es muss daher für jeden Brennstoff ein Temperaturintervall geben, bei welchem die Verbrennungswärme des restierenden Dampfes gerade ausreicht, um M — x (B — B/a) Kalorien zu liefern, d. h. von neuem (B) Einheiten Brennstoff von der Temperatur T_2 zu liefern, deren Arbeitsleistung gleich M/p ist.

B/a Einheiten Brennstoff (flüssig) von 20° liefern W Kalorien, B/a Einheiten des Dampfes von T_2 liefern W + y (B/a) Kalorien.

Wir müssen gleichsetzen

(I) $$W + y\left(\frac{B}{a}\right) = M - x\left(B - \frac{B}{a}\right).$$

Nun war

(II) $$M = \frac{M}{p} + x\left(B - \frac{B}{a}\right) + y\left(\frac{B}{a}\right).$$

Aus Gleichung (I) folgt

$$W = M - x\left(B - \frac{B}{a}\right) - y\left(\frac{B}{a}\right).$$

Aus Gleichung (II) folgt

$$\frac{M}{p} = M - x\left(B - \frac{B}{a}\right) - y\left(\frac{B}{a}\right).$$

Also ist

$$W = \frac{M}{p}$$

Die Verbrennungsenergie des Brennstoffs im flüssigen Zustand ist gleich der von der Maschine geleisteten Arbeit, oder der wirtschaftliche Wirkungsgrad ist gleich 1. Die neue ideale Maschine setzt also 100% der Verbrennungswärme in mechanische Arbeit um.

Man könnte gegen die Berechnung einwenden, daß zum Anheizen der neuen Maschine mehr Wärme erforderlich ist, also bei der ersten Arbeitsleistung in mechanische Arbeit umgesetzt wird, denken wir uns aber die Maschine gefüllt mit B Einheiten Brennstoff von der Temperatur T_2 beginnend, so wandelt sie beständig 100% der Oxydationswärme in Arbeit um und hinterläßt nach der letzten Verbrennung das System genau wie

im Anfangsstadium gefüllt mit (B) Einheiten Brennstoff von der Temratur T_2.

Für einen bestimmten Brennstoff läßt sich bis jetzt das Temperaturintervall, bei welchem die Oxydationswärme des restierenden Dampfes gerade die geleistete Arbeit deckt, nicht zahlenmäßig im voraus berechnen, da der Gang der spezifischen Wärme einer Flüssigkeit bei isovolumetrischer Wärmezufuhr experimentell noch in keinem Falle ermittelt ist. Für eine gewöhnliche Dampfmaschine dagegen läßt sich bei Verwendung von verdünntem Spiritus als Brennmaterial experimentell sehr leicht die Grenze der Verdünnung feststellen, bei welcher der gesamte Dampf verbrannt werden muß, um die Maschine bei konstanter Arbeitsleistung zu erhalten. Ein der Deutschen Physikalischen Gesellschaft im Betriebe gezeigtes Modell demonstrierte bereits, daß mit Spiritus in solcher Verdünnung, daß er in kaltem Zustande nicht mehr brennt, die kleine Maschine bei Verwertung der Abdampfwärme in Gang gehalten werden konnte. Die Volumenenergie, welche als störender Faktor bei allen bisher konstruierten Wärmemaschinen auftrat und eine notwendige Wärmeverschwendung mit sich brachte, kann durch Verbrennung des Abdampfes nach der Arbeitsleistung noch quantitativ in einer neuartigen idealen Dampfmaschine verwertet werden.

Die gesamte Verwertung der Oxydationsenergie in einer Dampfmaschine bezeichnet noch immer nicht die obere Grenze für die von einer solchen Maschine geleistete mechanische Arbeit, da man sich auch Dampfmaschinen konstruiren kann, bei Umgehung eines Kreisprozesses, welche wie die Helmholtzschen elektrischen Ketten die Umgebung abkühlen, wobei noch Wärme der Umgebung in mechanische Arbeit übergeführt werden kann.

Komprimiere ich ein Gas erheblich unter Ableitung der entstehenden Kompressionswärme, sei es durch Thermoelemente, sei es, um bei kalorischen Maschinen zu bleiben, durch den Kessel einer neuartigen idealen Dampfmaschine, so kühlt sich das Gas nach der Wärmeentziehung bei Expansion unter Arbeitsleistung ab, um so mehr sich dem absoluten Nullpunkt nähernd, je höher sein spezifisches Gewicht vor der Arbeitsleistung war. Lasse ich das kalte Gas sich wieder erwärmen unter Zufluß von Wärme aus der Umgebung, so erhält es von neuem hohen Druck und ist imstande, bei weiterer isothermischer Expansion Wärme der Umgebung in mechanische Arbeit umzusetzen. Als Arbeitsgewinn erscheint der Unterschied zwischen adiabatischer Expansion und isothermischer Expansion des auf die Temperatur der Umgebung abgekühlten Gases. Die Arbeit geschieht auf Kosten der Temperatur der Umgebung.

Dieselben Erwägungen, welche zeigen, daß der Carnotsche Prozeß nicht das Maximum an Arbeit aus einer gegebenen Wärmemenge zu gewinnen gestattet, führen — wie beinahe selbstverständlich erscheint — zu dem Ergebnis, daß bei Kälteerzeugungsmaschinen ebenfalls der

CARNOTsche Prozeß nicht das Minimum an Arbeit liefert, mit dem eine bestimmte Kältemenge erzeugt werden kann. Bei den Kälteerzeugungsmaschinen ist es ebenso möglich, die aus dem Kessel vor der Arbeitsleistung abgeführte Wärme im Prozeß selber zu verwerten bei der Vermeidung eines CARNOTschen Kreisprozesses, wie es möglich ist, die im Kondensator einer CARNOTschen Dampfmaschine abgeführte Wärmemenge noch in Arbeit umzusetzen. (Vortragender demonstriert an der Hand einer Zeichnung den Arbeitsgang einer kalorischen Maschine, welche ohne Vorhandensein eines Wärmepotentialgefälles außerhalb der Maschine Wärme der Umgebung in nutzbare mechanische Arbeit umzusetzen gestattet.)

Bei jeder bisher konstruierten kalorischen Maschine irgendwelcher Art trat stets Volumenenergie als Verlustquelle auf, so daß allgemein die Überzeugung entstand, daß das Auftreten solcher Verluste in kalorischen Maschinen durch keinen denkbaren Prozeß umgangen werden könnte. Tatsächlich existierte bisher kein kalorischer Prozeß, welcher Wärme in Arbeit quantitativ umzuwandeln gestattet hätte. Bei der neuen Dampfmaschine tritt ebenfalls Volumenenergie bei der Arbeitsleistung auf, aber diese wird quantitativ bei der nachfolgenden Verbrennung ausgenutzt und als Wärme dem Kessel wieder zugeführt. Nur die Verbrennung nach der Arbeitsleistung ermöglicht die Konstruktion einer theoretisch verlustlosen Wärmemaschine.

Die Unmöglichkeit, einen Prozeß zu finden, welcher Wärme quantitativ in mechanische Arbeit umzusetzen gestattet, hat sogar zu einer irrtümlichen Auffassung des zweiten Hauptsatzes der Energielehre geführt, indem die Energieformen in eine Rangordnung gepreßt wurden, in welcher höhere und niedere Energieformen unterschieden werden. Die Wärme sollte[1] den tiefsten Platz einnehmen, die mechanische Energie den höchsten, die anderen Energieformen sich dazwischen reihen.

Diese Rangordnung der Energieformen bedeutet nichts anderes als die Größe der technischen Schwierigkeit, das störende Auftreten unerwünschter Energieformen, die wir anthroprozentisch Verluste nennen, zu vermeiden. Der zweite Hauptsatz wird in der Fassung gelehrt, daß es unmöglich sein soll, mit einer periodisch wirkenden Maschine Energie unter Wahrung ihrer Quantität vollständig in eine höhere Energieform umzuwandeln. Eine solche Maschine wird ein perpetuum mobile zweiter Art genannt. Da die oben angeführte kalorische Maschine genügend mechanische Arbeit liefert, um im Grenzfalle den Brennstoff quantitativ aus den Verbrennungsprodukten zu erzeugen, so wäre diese ein perpetuum mobile zweiter Art und damit theoretisch unmöglich, da bei Wiederherstellung des Brennstoffes ein periodischer Prozeß vorliegt.

Bei dieser Fassung des zweiten Hauptsatzes der Energielehre wird ganz übersehen, daß der zweite Hauptsatz keine zahlenmäßige Größe

[1] F. AUERBACH, Kanon der Physik. A. S. 324. 1899.

enthält, also, da die quantitative Beziehung erst das physikalische Gesetz ausmacht, nur ein logisches Prinzip ausspricht.

Einem perpetuum mobile zweiter Ordnung kann ich praktisch nahekommen mit einem Fehler, der im Grenzfalle von Null unendlich wenig verschieden ist, selbst wenn er sich um Verwandlung von Wärme in mechanische Arbeit handelt. Es gibt keine natürliche Rangordnung der Energieformen. Ebenso ist es möglich, in einem periodischen Prozeß mit einem von Null unendlich wenig verschiedenen Fehler eine Energieform unter Wahrung ihrer Quantität auf ein höheres Niveau zu heben. Bei jeder Umwandlung einer Energieform in eine beliebige andere sowie bei Veränderung der Größe der Entropie treten nicht erwünschte Energieformen als Verlustquelle auf, doch kann der Zerstreuungsgrad der Energie stets im Grenzfall von Null unendlich wenig verschieden gedacht werden. Wegen des Fehlens der quantitativen Beziehungen im zweiten Hauptsatze der Energielehre widerspricht eine Maschine keinem physikalischen Gesetze, welche in einem periodischen Prozesse Wärme quantitativ in mechanische Arbeit umwandelt.

Wärme läßt sich mit einem von Null unendlich wenig verschiedenen Fehler im periodischen Prozesse quantitativ in mechanische Arbeit umwandeln oder auf ein höheres Niveau heben. Der Carnotsche Kreisprozeß liefert nicht das Maximum an Arbeit, welches bei gegebenem Temperaturintervall aus einem gegebenen Wärmequantum enstanden gedacht werden kann, nur bei Zurückführung eines Gases zum Ausgangspunkt unter Ableitung der überschüssigen Volumenenergie in Form von Wärme nach geschehener Arbeitsleistung liefert der Carnotsche Prozeß ein Maximum an mechanischer Energie. An diese Bedingungen ist man bei Konstruktion von Maschinen nicht gebunden. Die Dampfmaschine in ihrer jetzigen Form, wo fast die Hälfte der Verbrennungswärme gleich von Anfang an zum Schornstein hinausgestoßen wird und der größte Teil des Restes ebenfalls im Kondensator abgeführt werden muß, gleicht den alten Hochöfen, bei welchen die Flammen unbenutzt zum Schornstein hinausschlugen und nachts die ganze Gegend erhellten. In gleicher Weise wie man jetzt in Feuerluftmaschinen die Wärme der Hochofengase mit Erfolg auszunutzen bemüht ist, wird man vielleicht in nicht allzu ferner Zukunft die alte Dampfmaschine nur noch als wertvollen Kühlmantel für die Feuerluftmaschinen benutzen, welche, wie oben gezeigt wurde, die gesamte Wärme der Heizgase theoretisch auszunutzen gestatten.

Über die Reaktion des menschlichen Harnes unter verschiedenen Ernährungsbedingungen und ihre quantitative Bestimmung.

Von

Dr. Alexander Auerbach und Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

Die Bestimmung der Reaktion einer dem Tierkörper entstammenden Flüssigkeit war eine außerordentlich einfache Operation, solange man sich auf die Angaben von Lackmuspapier zur Erkennung der Reaktion beschränkte, wie es sogar heute noch vielfach üblich ist. Sehr bald bemerkte man aber, daß sich nicht in allen Fällen die Entscheidung treffen ließ, ob man eine saure oder alkalische Flüssigkeit vor sich habe, da gerade die tierischen Flüssigkeiten häufig amphoter reagierten, das heißt das rote Lackmuspapier bläuten, das blaue gleichzeitig röteten. Abgesehen davon, daß den Chemikern längst bekannt ist, daß Lackmus, ein sogenannter kohlensäureunempfindlicher Indikator, nicht zur Titrierung von Lösungen kohlensaurer Salze benutzt werden soll, beschrieb Zuntz in seiner Doktordissertation bereits die allmähliche Nachbläuung von rotem Lackmuspapier, bewirkt durch Austreiben der Kohlensäure aus ihren Salzen durch den Lackmusfarbstoff, wenn die Reaktion des Blutserums mit Lackmuspapier geprüft wird. Noch einfacher und überzeugender läßt sich demonstrieren, daß in gewissen Fällen, und zwar gerade bei Prüfung tierischer Flüssigkeiten und Gewebe, Lackmuspapier fälschlicherweise Alkaleszens, d. h. Bläuung ergibt, obwohl die Reaktion in Wahrheit eine saure ist, indem man eine schwache Lösung (0,4 %) von Natriumbikarbonat, die mit einigen Tropfen Lackmustinktur versetzt ist (wobei schöne Blaufärbung eintritt), durch Kohlensäuredurchleitung sauer macht. Nach kurzer Kohlensäuredurchleitung schlägt die Reaktion in sauer um, indem die Färbung der Lösung aus Blau in Rot übergeht. Trotzdem Lackmus kohlensäureunempfindlich genannt wird, vermag die Kohlensäure durch Massenwirkung den Farbstoff aus seinen Salzen zu verdrängen. Taucht man ein rotes oder violett gefärbtes Lackmuspapier in die durch CO_2 angesäuerte, gegen den gelösten Lackmusfarbstoff sauer reagierende Lösung, so färbt das Papier sich allmählich an der Luft rein blau, wie wenn es in eine starke Lauge getaucht wäre. Die Kohlensäure entweicht beim Trocknen des Papieres an der Luft und ermöglicht so die Bildung des Natriumsalzes der Lackmussäure, welche eine blaue Farbe besitzt.

Alle gebräuchlicheren Indikatoren besitzen sauren Charakter, bedingt durch die Anwesenheit von einem oder mehreren Wasserstoffatomen, die

durch Metall ersetzbar sind. Der leicht anzustellende, oben beschriebene Versuch zeigt also, daß eine sauer reagierende Lösung bei Prüfung mit Lackmuspapier als stark alkalisch angegeben wird, wenn die saure Reaktion auf der Anwesenheit freier Kohlensäure beruht. Bei menschlichem Harn ist in sehr viel Fällen durch freie Kohlensäure bedingte schwach saure Reaktion vorhanden, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Salzen schwacher Säuren, so daß, mit Lackmustinktur geprüft, der Harn sauer, mit Lackmuspapier geprüft, stark alkalisch erscheint. In einer früheren Arbeit[1] war darauf hingewiesen worden, daß alle tierischen und pflanzlichen Gewebe nicht alkalisch, sondern neutral oder schwach sauer reagieren, und das auch das Blutserum unter die neutralen Flüssigkeiten zu rechnen sei, da seine Alkaleszenz nicht einmal die einer 0,00001 Normalalkalilösung erreicht. Der normale Harn bietet der Untersuchung der wahren Reaktion insofern weit weniger Schwierigkeiten als die übrigen organischen Flüssigkeiten, weil er eiweißfrei ist und alle die dem Blutserum eigentümlichen Reaktionsverhältnisse ebenfalls aufweist, so daß nicht etwa allein auf die Anwesenheit von Eiweißstoffen die beim Blutserum beobachteten Reaktionserscheinungen zu beziehen sind. Der Harn zeigt dieselben anscheinend verwickelten und doch in ihrer Gesamtheit erklärbaren Reaktionsverhältnisse wie ein Gemisch von Salzen schwacher Säuren bei gleichzeitiger Anwesenheit eines Überschusses schwacher Säuren.

Der menschliche Urin, in der richtigen Weise geprüft, ergab in allen untersuchten Fällen schwach saure oder neutrale Reaktion, niemals aber eine alkalische, selbst dann nicht, wenn zu rein vegetabilischer Diät große Mengen von Natriumbikarbonat hinzugefügt wurden.

Es gibt also keinen normalen menschlichen Urin, der ausgesprochen alkalisch reagiert. In allen Fällen, in denen menschlicher Urin eine durch Phenolphtaleinzusatz nachweisbare wahre Alkaleszenz aufwies, handelte es sich um gefaulten, durch Mikroorganismen zersetzten Urin, so daß wir in dem Zusatz von Phenolphtaleinlösung ein einfaches diagnostisches Mittel zum Nachweis der bakteriellen Harnzersetzung besitzen. Ein Urin, der auf Zusatz von 1 bis 2 Tropfen einer 1%igen alkoholischen Phenolphtaleinlösung zu 10 ccm sich rosa färbt, ist ein bakteriell zersetzter Urin. Das Ausbleiben der Rosafärbung dagegen beweist nicht die Abwesenheit von Bakterien, sondern nur die Abwesenheit von tiefgreifender bakterieller Harnstoffspaltung. Durch das Tierexperiment können die bei Untersuchung des menschlichen Urins gewonnenen Ergebnisse gestützt und dahin erweitert werden, daß es überhaupt keinen ausgesprochen alkalischen Urin zu geben scheint. Versetzt man den Urin von Kaninchen, welche 14 Tage lang nur Kohl als einziges Futter erhalten haben, mit Phenolphtalein in der oben angegebenen Menge, so bleibt die Rosafärbung aus, trotzdem der

[1] Friedenthal, Über die Reaktion des Blutserums der Wirbeltiere usw. *Verworns Zeitschrift für allgemeine Physiologie.* 1901. Bd. I. (1).

Harn ganz undurchsichtig erscheint von ausgeschiedenen Phosphaten. Selbst bei 14tägiger ausschließlicher Kohlnahrung ist also kein ausgesprochen alkalischer, sondern nur ein annähernd neutraler Urin zu erzielen; wir werden daher schließen dürfen, daß man auch beim Menschen bei keiner Art der Ernährung die Abscheidung eines alkalischen Urins wird beobachten können. Der Niederschlag von Phosphaten im Urin ausschließlich mit Kohl ernährter Kaninchen ist kein Beweis für alkalische Reaktion, da $Ca_2 HPO_4$ nicht nur in Alkalien, sondern auch in Wasser so gut wie unlöslich ist. Bei übermäßigem[1] Zusatz von Phenolphthalein zu neutralem Urin tritt Rosafärbung ein, weil Phenolphtalein durch Massenwirkung aus einer Lösung sehr schwacher Säuren einen kleinen Teil des Alkalis an sich reißt und so durch Dissoziation des Phenolphtaleinnatriums das rote Jon des Phenolphtaleins in sehr geringen Mengen auftreten muß. Phenolphtalein ist zwar eine äußerst schwache, aber keine unendlich schwache Säure, es darf daher der Zusatz von Indikatorflüssigkeit ein gewisses Maß nicht überschreiten. Bei Gegenwart schwacher Säuren gibt nur derjenige Indikator die wahre Reaktion einer Flüssigkeit an, dessen Säurecharakter gegenüber der schwächsten der vorhandenen Säuren völlig vernachlässigt werden kann.

Um die neutrale Reaktion des Kaninchenharnes bei Phenolphtaleinzusatz zu beobachten, ist es unumgängliche Voraussetzung, daß nur aus der Blase der Tiere entnommener Urin verwendet wird.

Steht der Urin der Tiere einige Zeit offen an der Luft, so dunstet ein Teil der Kohlensäure ab, und durch bakterielle Zersetzung tritt rasch Ammoniakbildung und damit alkalische Reaktion auf.

Bei rein vegetabilischer Ernährung nähert sich der normalerweise spurweise sauer reagierende menschliche Urin immer mehr der Neutralität, ohne daß es jemals zur Absonderung eines ausgesprochen alkalischen Urines käme. Selbst bei reiner Fleischnahrung und bei absolutem Hunger entfernt sich der alsdann bei Titration stark saure Urin nicht erheblich von der Neutralitätszone.

Untersucht man die Reaktion eines beliebigen Harnes nicht mit Lackmuspapier, sondern durch Zusatz der verschiedenen Indikatorflüssigkeiten, so merkt man, daß es nicht einmal möglich ist, die Art der Reaktion anzugeben, das heißt zu entscheiden, ob der untersuchte Urin sauer oder alkalisch reagiert. Wählt man Phenolphtalein, Lackmus und Methylorange als Vertreter dreier Typen von Indikatoren, nämlich eine sehr schwache, eine mittelstarke und eine verhältnismäßig starke Säure, so findet man, daß jeder unzersetzte

[1] Es sei hier bereits darauf hingewiesen, daß die zu den Versuchen benutzten Indikatormengen das übliche Maß an Indikatorzusatz überschreiten, so daß eine weitere Vermehrung des Zusatzes nicht nur überflüssig, sondern sogar schädlich erscheint. Eine molekulare Konzentration an Indikator 1×10^{-5} ist ausreichend, die oben angegebene Menge ist etwa das Fünffache.

Urin des Menschen oder irgendeines Tieres gegen Phenolphtalein neutral oder sauer reagiert, Lackmustinktur entweder rötet oder bläut, dagegen durch Methylorange als ausgesprochen alkalisch angegeben wird. Jeder unzersetzte Harn reagiert mit Phenolphtalein geprüft neutral oder sauer, mit Methylorange alkalisch.

Wenn uns schon die qualitative Prüfung mit verschiedenen Indikatoren so im Stiche läßt, daß wir ohne weitere Überlegungen nicht einmal angeben können, ob ein Harn sauer oder alkalisch reagiert, so läßt sich erraten, daß die quantitave Bestimmung, d. h. die Titration unter Zusatz verschiedener Indikatoren zu keinem befriedigenden Ergebnis führen kann. Müssen wir doch in jedem Falle bei Verwendung von Phenolphtalein als Indikator Lauge hinzugeben, um einen Umschlag in alkalisch herbeizuführen, bei Zusatz von Methylorange dagegen erhebliche Säuremengen, bis deutlich saure Reaktion durch Rotfärbung der Lösung sich bemerklich macht. In vielen Fällen entsprechen sich die bis zum Umschlag der Reaktion hinzuzufügenden Säuren bezw. Laugenmengen, so daß der Harn gegen Phenolphtalein als eine Säure von bestimmter Stärke, gegen Methylorange als eine gleich starke Lauge erscheint.

Einige Beispiele werden die Größe der Titrierdifferenzen bei Verwendung verschiedener Indikatoren klarmachen. Die Unterschiede können bis zu 450% der gefundenen Werte ansteigen.

1. Der Harn eines gesunden Mannes entsprach gegen Phenolphtalein in der Hitze titriert:

mit $N/_{10}$ NaOH einer $N/_{55,3}$ Säure,
gegen Lackmus einer $N/_{41,3}$ Lauge,
gegen Methylorange einer $N/_{22,7}$ Lauge.

2. 5,0 ccm Harn eines Mannes verbrauchten:

4,8 ccm $N/_{50}$ NaOH gegen Phenolphtalein,
3,0 ccm $N/_{50}$ NaOH gegen Alkanna,
1,2 ccm $N/_{50}$ NaOH gegen Lackmus,
4,1 ccm $N/_{50}$ H_2SO_4 gegen Methylorange.

In diesem Beispiel verbrauchte der Harn annähernd so viel Lauge gegen Phenolphtalein als Säure gegen Methylorange.

3. Menschenharn nach Einnahme rein vegetabilischer Nahrung. (Blumenkohlsuppe, Makkaroni, Semmel mit Zugabe von 7 g $NaHCO_3$). 5 ccm verbrauchten, auf 50 Wasser aufgefüllt:

1,2 ccm $N/_{50}$ NaOH gegen Phenolphtalein,
0,7 ccm $N/_{50}$ NaOH gegen Lackmus,
4,9 ccm $N/_{50}$ H_2SO_4 gegen Methylorange.

Es erscheint unnötig, die Zahl dieser Beispiele zu vermehren, es mag aber hinzugefügt werden, daß es nicht etwa gelingt, durch steigende Verdünnung des Harnes mit Wasser gleichmäßigere Werte zu erlangen. Läßt man Urin faulen, so reagiert er zwar gegen alle Indikatoren alkalisch,

aber auch dann weichen die durch Titration erhaltenen Werte in gleichem Maße voneinander ab wie bei physiologischem Urin. Selbst wenn die Alkaleszenz gegen Phenolphtalein bereits die einer $N/_{10}$ Lauge überschritten hat, ist ein Parallelismus in den Titrierwerten nicht zu erzielen. Titriert man dagegen eine $N/_{10}$ Natronlauge oder Kalilauge gegen $N/_{10}$ Säure mit verschiedenen Indikatoren, so erhält man für alle Indikatoren genau den gleichen Wert.

Der Grund für die Unmöglichkeit, bei Titrierung des Harnes zu gleichmäßigen Resultaten zu gelangen, liegt in der Anwesenheit schwacher Säuren im Urin, nämlich der Kohlensäure und der Phosphorsäure, welche letztere in bezug auf ihr drittes, durch Metall ersetzbares H-Atom als bedeutend schwächere Säure aufzufassen ist als selbst die Kohlensäure.

Bei Gegenwart schwacher Säuren vermag man die Säuremenge nur zu bestimmen mit Hilfe eines Indikators, der eine noch schwächere Säure darstellt als die schwächste der vorhandenen Säuren; bei Gegenwart schwacher Basen vermag man die Basenmenge nur zu bestimmen mit Hilfe einer etwas stärkeren Säure wie zum Beispiel der Methylorange, so lautet OSTWALDS Indikatorenregel. Welcher Indikator muß nun bei der Harntitrierung Verwendung finden, wenn wir wissen, daß der Harn sowohl schwache Säuren wie CO_2 und H_3PO_4 in erheblichen Mengen, als auch eine ziemlich schwache Base, nämlich Ammoniak, wenn auch in sehr geringen Mengen enthält?

Welcher der Indikatoren, die selbst für die qualitative Ermittlung der Reaktion so widersprechende Angaben liefern, zeigt die wahre Reaktion des Harnes an. Welcher der durch Titration erhaltenen Werte ergibt das wahre Säuren- bezw. Basenbindungsvermögen?

Auf jede der obigen Fragen läßt sich eine exakte und befriedigende Antwort geben, nur muß man sich vor Augen halten, daß die Frage nach der wahren Reaktion des Harnes (die Frage nach der Konzentration der OH-Jonen bezw. H^+-Jonen) scharf unterschieden werden muß von der Frage nach dem Säurebindungsvermögen des Harnes, von der Frage nach der Anzahl der Alkalimolen, welche nicht durch starke Säuren neutralisiert sind, sowie von der Frage nach dem Basenbindungsvermögen des Harnes, der Frage nach der Zahl der Säuremolen, welche nicht durch starke Basen neutralisiert sind. Jede dieser Fragen betrifft eine gesonderte, von den beiden anderen Fragen völlig unabhängige Funktion des Harnes.

Um das Säurebindungsvermögen des Harnes zu bestimmen, versetzt man eine bestimmte Anzahl Kubikzentimeter Harn mit einem Überschuss einer $N/_{10}$ Salzsäure, kocht zur Austreibung der Kohlensäure und titriert mit $N/_{10}$ Kalilauge den Säureüberschuß zurück, unter Verwendung von Methylorange als Indikator. Durch den Überschuß an zugesetzter starker Säure werden alle im Harn vorhandenen Basen, auch die schwachen Basen, an starke Säure gebunden. Beim Zurücktitrieren mit $N/_{10}$ KOH

wird zuerst die freie Säure neutralisiert, nach Absättigung aller vorhandenen freien Säure aber werden schwache Basen aus ihrer Verbindung mit der Salzsäure verdrängt und in Freiheit gesetzt. Beim Auftreten der ersten Spur freier schwacher Basen im Harn zeigt das Methylorange den Umschlag in Gelb, während eine schwache Säure, wie Phenolphtalein, mit der schwachen Base Ammoniak nur schwer eine Verbindung eingehen und ganz allmählichen Übergang in Rot statt scharfen Farbenumschlages zeigen würde. Bei merklicher Anwesenheit schwacher Basen im Urin empfiehlt sich also die Titration des mit HCl angesäuerten Urines bei Verwendung von Methylorange als Indikator. Bestimmt wird bei diesem Verfahren weder die Reaktion des Harnes noch die gesamte im Harn vorhandene Basenmenge, sondern nur derjenige Anteil der Basen, welcher im Harn nicht durch starke Säuren neutralisiert war, unabhängig davon, ob diese Basen frei oder an schwache Säuren gebunden im Harn vorhanden waren. Dieser Wert bezeichnet das maximale Säurebindungsvermögen des Harnes.

Zur Bestimmung des maximalen Basenbindungsvermögens des Urines muß derselbe mit einem gemessenen Quantum $N/_{10}$ Natronhydratlösung versetzt werden, wodurch die schwachen Säuren, wie Kohlensäure und Phosphorsäure, quantitativ gebunden werden. Titriert man nach Verjagung des Ammoniaks durch Kochen den Überschuß vom Natronhydrat mit $N/_{10}$ HCl zurück unter Verwendung von Phenolphtalein als Indikator, so tritt ein scharfer Umschlag in farblos ein, sowie der Überschuß an Natronlauge durch die Salzsäure neutralisiert worden ist. Dies Verfahren ermöglicht ohne Schwierigkeit, die im Harn vorhandene Gesamtmenge von Säuren zu bestimmen, welche nicht an starkes Alkali gebunden war, unabhängig davon, ob diese an schwache Basen gebunden oder frei im Harn vorhanden waren.

Die Schwierigkeiten, die sich der einfachen Titration im Harn entgegenstellen, sind in der gleichzeitigen Anwesenheit schwacher Säuren und schwacher Basen gelegen und fallen fort, sowie einer dieser Bestandteile aus der Lösung entfernt wird. Im normalen, unzersetzten Harn findet sich entweder genau die gleiche Menge schwacher Säure und schwacher Base, dann ist der Harn genau neutral, früher fälschlich alkalisch genannt, oder, wie es meistens beim Menschen der Fall ist, es überwiegt die Menge an schwacher Säure, so daß dem Harn eine ganz geringe wahre Azidität, bedingt durch schwache Säure, zukommt.

Versetzt man Harn mit einer gemessenen Menge $N/_{10}$ Natronlauge, ohne zu kochen, und titriert gegen Phenolphtalein bis zur Farblosigkeit, so hat man, wie oben beschrieben, die Gesamtmenge an Säure bestimmt, welche nicht an starkes Alkali gebunden war. Versetzt man die farblos gewordene Lösung mit Methylorange, so zeigt die Lösung bei Anwesenheit von Ammoniak Gelbfärbung, also alkalische Reaktion, bedingt durch die Anwesenheit von schwachem Alkali. Fährt man jetzt mit dem Säurezusatz

fort bis Methylorange den Umschlag in Rot anzeigt, so hat man die Menge schwachen Alkalis, welche im Harn vorhanden gewesen war, bestimmt. An derselben Harnmenge kann also nacheinander die Gesamtmenge schwacher Säuren und die Gesamtmenge schwacher Basen durch Titration gegen Phenolphtalein und darauf gegen Methylorange bestimmt werden.

Voraussetzung für die Ermöglichung der Anwendung dieses Verfahrens der Doppeltitration ist allerdings, daß weder starke, freie Säuren, noch erhebliche Mengen freier Basen im Harn vorhanden seien. Beide Voraussetzungen sind im normalen Harn erfüllt. Die saure Reaktion des Harnes beruht auf der Anwesenheit schwacher Säuren, und freie Basen kommen bei unzersetztem Urin nicht zur Beobachtung. Handelt es sich im Harn nicht um die gleichzeitige Anwesenheit schwacher Säuren und schwacher Basen, so kann man das Säurebindungsvermögen auch durch einfache Titration des Harnes mit $N/_{10}$ Salzsäure gegen Methylorange ausführen, die Bestimmung des Basenbindungsvermögens durch Titration gegen $N/_{10}$ Natronlauge unter Verwendung von Phenolphtalein als Indikator.

Die oben beschriebenen Methoden ermöglichen zwar das Säurebindungsvermögen und das Basenbindungsvermögen des Harnes exakt zu bestimmen, geben aber keinen Anhalt zur Lösung der Frage, welches denn die wahre Reaktion des Harnes sei. Den Titriermethoden ist mit Recht von mehreren Seiten bereits der Vorwurf gemacht worden, daß sie über die wahre Reaktion einer Flüssigkeit keinen Aufschluß geben können, da jeder Tropfen von zugesetzter Säure bezw. Lauge das bestehende Gleichgewicht verschiebt, und schwache Säuren bezw. Basen durch die Titrierflüssigkeit aus ihren Verbindungen verdrängt werden. Man bestimmt daher durch Titration, die in der oben angegebenen Weise ausgeführt werden muß, wenn brauchbare Resultate erhalten werden sollen, die Gesamtmenge an schwachen Basen und an schwachen Säuren. Sind die gefundenen Mengen von schwachen Basen und schwachen Säuren gleich, wie es oft der Fall ist, so reagiert der Harn absolut neutral, überwiegt, wie bei Fleischnahrung und bei Hunger, die Menge der schwachen Säuren; so ist der Harn nur spurweise sauer, denn durch schwache Säuren kann keine erhebliche Vermehrung der wahren Azidität stattfinden. Auf indirektem Wege ergibt sich also das Resultat, daß die wahre Reaktion des Harnes neutral oder sehr schwach sauer sein muß. Wir werden uns aber nach Methoden umsehen müssen, welche dies Resultat direkt zu beobachten gestatten, ohne daß das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im Harn eine Veränderung erleidet. Da die absoluten Mengen der Wasserstoff- und Hydroxylionen in reinstem Wasser so klein sind, daß sie in den meisten Fällen vernachlässigt werden können, versteht man unter der wahren Reaktion einer Flüssigkeit, die in der Volumeinheit (Liter) vorhandene absolute Menge an Wasserstoff- oder Hydroxylion unter Angabe der Konzentration desjenigen Jons, welches an Menge in der Flüssigkeit

überwiegt. Sind in einer Lösung die Mengen an OH^-- und H^+-Jonen gleich, wie in reinstem Wasser, so reagiert die Lösung neutral, überwiegt die Zahl der OH^--Jonen, so reagiert die Lösung alkalisch, überwiegt die Zahl der H^+-Jonen, so spricht man von saurer Reaktion der Lösung. Im Wasser ist die Konzentration der H^+- bezw. OH^--Jonen nach ARRHENIUS, WYS und KOHLRAUSCH 1,05 bis $1{,}2 \times 10^{-7}$ Wasser[1] stellt also gleichsam sowohl eine Zehnmillionenstel-Normallauge wie eine Zehnmillionstel-Normalsäure dar. Nun steht die Zahl der H^+- bezw. OH^--Jonen in jeder beliebigen wässerigen Lösung in der zahlenmäßigen Beziehung, daß stets das Produkt aus der Konzentration von H^+- und OH^--Jonen den Wert $1{,}2 \times 10^{-14}$ ergeben muß. Jede wässerige Lösung ist also gewissermaßen sowohl sauer, denn sie enthält stets freie H^+ Jonen, als auch alkalisch, denn sie enthält stets freie OH^--Jonen.

Von wahrer Azidität müssen wir dann sprechen, wenn die Zahl der H^+-Jonen die der OH^--Jonen übertrifft, von wahrer Alkaleszenz, wenn das Umgekehrte der Fall ist. Weil nun alle Methoden zur Bestimmung der Konzentration an OH^-- bezw. H^+-Jonen notwendig mit gewissen Fehlern behaftet sein müssen, wird es sich empfehlen, ein bestimmtes Mengenverhältnis zwischen H^+- und OH^--Jonen als „Neutralität" zu bezeichnen, und wir schlagen deshalb vor, solche Lösungen als neutrale zu bezeichnen, bei welchen die Mengen an H^+- oder OH^--Jonen im Liter 1×10^{-6} nicht überschreiten. Führt man diese neutrale Zone nicht ein, so ist man gezwungen, auch das Wasser als bald alkalisch, bald als sauer zu bezeichnen, weil wegen der Bestimmungsfehler niemals die ideale völlige Gleichheit der Konzentration von H^+- und OH^--Jonen experimentell gefunden werden kann. Als in Wahrheit sauer sind Lösungen zu bezeichnen, deren Gehalt an H^+- Jonen 1×10^{-6} überschreitet, als wirklich alkalische Lösungen solche, deren Gehalt an OH^--Jonen 1×10^{-6} übertrifft. Unter einer Normalsäurelösung müssen wir eine Lösung verstehen, welche ein Grammolekül H^+-Jon im Liter gelöst enthält, unter einer Normallauge eine solche, welche ein Grammolekül OH^--Jon im Liter enthält.

Da schwache Säuren nicht vollständig in den üblichen Verdünnungen dissozieren, weisen sie auch nicht die von Normalsäurelösungen zu fordernde Konzentration an H^+-Jonen auf, indem in ihnen ein Teil der durch ein Metall ersetzbaren Wasserstoffatome an den Säurerest gebunden bleibt. Wir können nicht eine Normalessigsäure oder Normalweinsäure als Normalsäurelösung zur Bestimmung der H^+-Jonenkonzentration benutzen. In sehr verdünnten Lösungen starker Säuren sind dagegen alle durch ein Metall ersetzbaren Wasserstoffatome bereits im Jonenzustand in der Lösung vorhanden, so daß wir eine $N/_{1000}$ HCl-Lösung zugleich als eine $N/_{1000}$ Normalsäurelösung auffassen können. Sie enthält im Liter $1/_{1000}$

[1] VAN 'T HOFF, Vorlesungen über theoretische und physikalische Chemie. 1898 Bd. I. S. 126.

Grammolekül H^+-Jon. Für schwache Laugen gilt dasselbe, was eben für schwache Säuren beschrieben wurde. Eine Ammoniaklösung, welche ein Molekül im Liter gelöst enthält, enthält noch nicht ein Molekül OH^--Jon im Liter, ist also nicht zur Bestimmung der OH^--Konzentration einer Flüssigkeit zu verwenden, wohl aber entspricht eine $N/_{1000}$ Barytlauge sehr genau einer Lösung, welche $1/_{1000}$ g OH^--Jon im Liter gelöst enthält. In einer solchen Barytlösung kann die Dissoziation als quantitativ angesehen werden.

Wir messen die wahre Azidität einer zu prüfenden Flüssigkeit durch die Zahl, welche angibt, wie viele Mal die Konzentration der Flüssigkeit an H^+-Jon die einer Normalsäurelösung übertrifft, wir messen die Alkaleszenz einer Flüssigkeit durch die Zahl, welche angibt, wie viele Mal die Konzentration der Flüssigkeit an OH^--Jon die einer Normallaugenlösung übertrifft. Bestimmen wir die Azidität oder Alkaleszenz einer Flüssigkeit zu weniger als 1×10^{-6} Normal, so haben wir es mit einer fast neutralen Flüssigkeit zu tun.

Eine Lösung, deren Konzentration an H^+- oder OH^--Jonen 1×10^{-6} nicht übersteigt, reagiert auch in dem üblichen Sinne neutral, indem keine der für saure oder alkalische Lösungen charakteristischen Fällungen von einer solchen gegeben wird.

Besitzen wir nun eine einfache Methode, um ohne Gleichgewichtsverschiebung zu erkennen, ob eine Flüssigkeit sauer oder alkalisch reagiert, zu erkennen, ob ihr Gehalt an H^+- oder OH^--Jonen im Liter 1×10^{-6} überschreitet? Wir haben oben erwähnt, daß alle unzersetzten Urine gegen Phenolphtalein als Indikator sauer reagieren, von Methylorange als alkalisch angegeben werden. Welcher Indikator ergibt den wahren Wert? Daß Lackmuspapier zur Erkennung der wahren Reaktion einer kohlensäurehaltigen Flüssigkeit nicht benutzt werden darf, ist bereits oben erläutert worden.

Zur Entscheidung der Frage, welcher der Indikatoren die wahre Reaktion einer Flüssigkeit ergibt, genügt die übliche Darstellung von OSTWALDS Theorie der Indikatoren nicht, da diese Darstellung nur die auf Titration, also auf Gleichgewichtsverschiebung bezüglichen Punkte, ins Auge faßt, dagegen die Hydrolyse und die Erkennung der wahren Reaktion bei einfachem Indikatorzusatz nicht berücksichtigt.

Fügen wir zu Wasser[1], also einer neutralen Flüssigkeit, die verschiedenen gebräuchlichen Indikatoren, so sehen wir, daß wie beim Harn Phenolphtalein neutrale[2] Reaktion anzeigt, daß dagegen Methylorange

[1] Als Wasser wurde Leitfähigkeitswasser, von Kahlbaum bezogen, zu allen Versuchen benutzt. $\lambda_{180} = 6 \times 10^{-6}$.

[2] Neutrale und saure Reaktion kann bei Phenolphtalein nicht unterschieden werden, dieser Farbstoff gibt eine präzise Antwort nur auf die Fragen: alkalisch? oder nicht alkalisch?

Wasser mit gelber Farbe färbt wie eine alkalische Flüssigkeit. Lackmus löst sich in reinem Wasser mit rein roter Farbe auf, zeigt also keine violette Übergangsfarbe, die als Kennzeichen der neutralen Reaktion angesehen wird. Phenolphtalein und Lackmus sind so schwache Säuren, daß sie in reinem Wasser nur die Farbe der nichtdissoziierten Verbindung zeigen, die bei Phenolphtalein farblos, bei Lackmus rotgefärbt ist, während Methylorange der Unlöslichkeit der Säure in Wasser und Alkohol wegen nur als Salz verwendet wird, welches im Wasser dissoziiert und die gelbe Farbe des Säureanions sichtbar werden läßt. Die Dissoziation eines sauren Indikators dient als Kennzeichen der eingetretenen alkalischen Reaktion, indem die empfindlichsten Indikatoren erst als Alkalisalze dissoziieren und erst dann den Farbenumschlag zeigen, wenn ihnen durch freies OH^--Jon ihr ersetzbares Wasserstoffatom entzogen worden ist. Methylorange zeigt das neutrale Wasser fälschlich als alkalische Lösung an.

Da Methylorange sich durch schwache Säuren nicht quantitativ aus seiner Alkaliverbindung verdrängen läßt, so braucht die gelbe Methylorangelösung trotz ihrer auf alkalische Reaktion deutenden Farbe nicht einmal neutral zu reagieren, sondern sie kann bereits wirklich sauer reagieren.

Saure Lösungen können also durch die Verwendung eines Indikators, der eine mittelstarke Säure darstellt, fälschlich als alkalisch angegeben werden; beweiskräftig für die wahre Reaktion einer Lösung (ihren Gehalt an H^+- bezw. OH^--Jonen) ist ein Indikator nur, wenn er schwachsaure Eigenschaften besitzt[1]. Die gelbe Farbe des Harns bei Zusatz von Methylorange beweist also nicht alkalische Reaktion des Harnes. Noch ausgesprochener wird die Bedeutung des Satzes, daß nur eine schwache Säure als Indikator die wahre Reaktion anzeigt, wenn wir Lösungen kohlensaurer Salze mit verschiedenen Indikatoren prüfen. Lösen wir ein kohlensaures oder doppeltkohlensaures Alkali in Wasser, so zeigen alle Indikatoren alkalische Reaktion infolge der Hydrolyse dieses Salzes. Lösen wir ein Salz, welches wie Natriumkarbonat oder Natriumbikarbonat aus einer starken Base und einer schwachen Säure besteht, in Wasser, so bildet sich sowohl Kohlensäure H_2CO_3 wie Natronlauge durch Wechselwirkung der Jonen des Salzes mit den in jedem Wasser vorhandenen H^+- und OH^--Jonen zurück. Da Natronlauge als starke Base stark dissoziiert, Kohlensäure H_2CO_3 als schwache Säure schwach dissoziiert, tritt ein Ueberschuß von OH^--Jonen gegenüber der Menge der H^+-Jonen auf, die Lösung wird also durch Hinzufügen eines im chemischen Sinne neutralen, ja sogar ($NaHCO_3$) sauren Salzes, im wahren Sinne alkalisch. Fügt man zu einer 0,4%igen $NaHCO_3$-Lösung in reinem Wasser Phenolphtalein, so tritt schwache Rotfärbung ein, fügt man Lackmustinktur hinzu, so be-

[1] Ist der Indikator eine so schwache Säure, daß er bei Anwesenheit geringer Mengen von Basen keine Verbindung eingeht, wie Poirriers Blau, so ist er zur Erkennung der wahren Reaktion ebenfalls nicht zu verwenden.

obachtet man ein reines Blau. Beide Indikatoren zeigen also die wirklich alkalische Reaktion der Flüssigkeit an. Leitet man durch eine konzentrierte $NaHCO_3$- oder Na_2CO_3-Lösung Kohlensäure im Überschuß, so entfärbt sich die mit Phenolphtalein versetzte Lösung allmählich, die mit Lackmus versetzte Lösung behält eine violette Farbe, während die mit Methylorange versetzte Lösung ihr reines Gelb beibehält. Bei Durchleiten von Kohlensäure durch Na_2CO_3- und $NaHCO_3$-Lösung verschwindet der Hydroxylionenüberschuß, indem die Kohlensäure die Dissoziation und die Hydrolyse des kohlensauren Salzes zurückdrängt. Die wahre Reaktion der Lösung eines kohlensauren Salzes bei Anwesenheit eines Überschusses an freier Kohlensäure ist neutral oder sauer. Nur Phenolphtalein zeigt diese Reaktion durch völlige Entfärbung richtig an, während Lackmus und Methylorange als stärkere Säuren sich von der Kohlensäure nicht quantitativ aus ihren Salzen drängen lassen. Sie behalten die Farbe der alkalischen Flüssigkeiten in einer Lösung, die keinen Überschuß an OH^--Jonen besitzt.

Nicht nur in reinem Wasser, sondern auch in Lösungen von Salzen, bestehend aus starker Base und schwacher Säure, zeigt eine schwache Säure als Indikator die wahre Reaktion der Lösung an.

Bei Prüfung des Harnes[1] von Kaninchen, welche ausschließlich wochenlang mit Kohl gefüttert wurden, mit 1 %iger alkalischer Phenolphtaleinlösung beobachten wir, daß der Harn bei Zusatz von 1 ccm Indikatorlösung zu 200 ccm Harn farblos blieb, daß aber bei weiterem Zusatz von Phenolphtalein allmählich schwache Rosafärbung auftrat. Beweist diese Rosafärbung bei Zusatz von sehr viel Indikatorflüssigkeit (Phenolphtalein) wahre Alkaleszenz? Bei Beurteilung dieser Frage müssen wir uns vor Augen halten, daß nur ein solcher Indikator absolut richtige Werte ergeben könnte, dessen Säurecharakter der schwächsten der vorhandenen Säuren gegenüber vernachlässigt werden könnte. Ist der Säurecharakter des benutzten Indikators auch nur annähernd von derselben Größenordnung wie eine der vorhandenen Säuren, so tritt eine Teilung des Alkalis zwischen schwacher Säure und Indikator ein, so daß bei Massenwirkung seitens des Indikators die Farbe des dissoziierten Indikatorsalzes, die Farbe der alkalischen Flüssigkeiten, auftritt bei neutraler Reaktion des Gemisches. In POIRRIERS-Blau und α-Naphtolbenzoin besitzen wir Indikatoren von noch schwächerem Säurecharakter als das Phenolphtalein, durch diese wird die neutrale wahre Reaktion richtig angezeigt in Lösungen, welche bei übermäßigem Phenolphtaleinzusatz schwache Rosafärbung ergeben[2]. Immerhin ist der Säurecharakter des Phenolphtaleins schon so schwach, daß bei Vermeidung übermäßiger Mengen von Indikatorlösung die neutrale

[1] Frisch der Blase entnommen.

[2] Auf das allzu geringe Basenbindungsvermögen dieser Indikatoren ist oben bereits hingewiesen worden.

Reaktion von Kohlensäure und Phosphorsäure enthaltenden Lösungen bei Gegenwart starker Alkalien unzweideutig angezeigt wird. Bei Beachtung der OSTWALDschen Indikatorenregel, sich zur Titration schwacher Basen des Methylorange, also einer stärkeren Säure, zu bedienen, könnte man auf den Gedanken kommen, daß in Lösungen, welche schwache Basen enthalten, wie es im Harn der Fall sein kann, Methylorange als Indikator die wahre Reaktion anzeige. Selbst bei Gegenwart schwacher Basen gibt aber nur eine schwache Säure die wahre Reaktion, den Gehalt an H^+- und OH^--Jonen richtig an. Fügt man zu Wasser eine geringe Menge schwacher Base (Ammoniak) und Phenolphtalein, so bemerkt man eine schwache Rosafärbung der Flüssigkeit, die bei steigendem Zusatz der Base in dunkelviolett übergeht. Durch den Zusatz einer sehr geringen Menge einer schwachen Base wird der Hydroxylionengehalt einer Lösung nur sehr wenig gesteigert, die von Phenolphtalein angegebene schwache Rosafärbung entspricht also der wahren Reaktion, nämlich einer sehr geringen Alkaleszenz.

Sowie der Hydroxylionengehalt des Wassers einen gewissen, sehr geringen Wert überschreitet bei weiterem Zusatz der schwachen Base, tritt auch die dunkelrote Färbung des Säurerestes des Phenolphtaleins auf. Der steigende Gehalt des Wassers an Hydroxylionen wird also durch die Intensität der Rotfärbung bei Verwendung von Phenolphtalein als Indikator richtig angegeben. Bei Methylorangezusatz zu einem schwach ammoniakhaltigen Wasser ist die sehr schwach alkalische Reaktion der Lösung überhaupt nicht zu erkennen, da Methylorange selbst in neutralem oder ganz schwach saurem Wasser schon völlig dissoziiert ist, also die Farbe stark alkalischer Flüssigkeiten angenommen hat. Selbst bei Gegenwart schwacher Basen ist Methylorange zur Erkennung der wahren Reaktion einer Lösung nicht zu verwenden. Wir müssen also die Frage: „Welcher Indikator zeigt die wahre Reaktion einer Flüssigkeit an?“ dahin beantworten, daß in allen Fällen derjenige Indikator richtige Werte ergibt, welcher bei genügendem Salzbildungsvermögen geringe Eigendissoziation besitzt. Eine schwache Säure zeigt die wahre Reaktion einer Lösung am getreuesten an[1].

Für die Beurteilung der Reaktion des Harnes folgt aus den obigen Betrachtungen, daß der Harn, abgesehen von pathologischen Fällen, niemals eine wahre Alkaleszenz besitzt, auch dann nicht, wenn Lackmus als Tinktur oder als Papier verwendet Blaufärbung gibt. Nur durch Bakterienwirkung zersetzter Harn besitzt einen merklichen Überschuß an Hydroxylionen.

Um dies Resultat sicherzustellen, erscheint es geraten, außer der kolorimetrischen Betrachtung bei Indikatorzusatz noch durch eine andere Methode ohne Gleichgewichtsverschiebung den Gehalt des Harnes an

[1] Bei Verwendung von Indikatoren, in denen eine Base das färbende Prinzip darstellt, würde eine schwache Base die wahre Reaktion anzeigen.

Hydroxylionen bei den verschiedensten Ernährungsverhältnissen zu prüfen. Von L. VON ROHRER war die Methode der Messung des Potentiales von Gasketten[1] mit Erfolg zur Bestimmung der Azidität von Harnen angewandt worden und hatte ergeben, daß der menschliche Urin im Mittel eine Wasserstoffkonzentration von 3×10^{-5} besitzt. Der menschliche Urin[2] entspricht also einer äußerst schwachen Säure, vergleichbar dem Säuregehalt von Wasser, in welchem etwas Kohlensäure gelöst ist. Bei Anwendung und Nachprüfung dieser Methode stellten sich aber so viele Schwierigkeiten der Messung in den Weg, daß wir vorzogen, die Verseifungsgeschwindigkeit von Äthylazetat zur Messung der Konzentration an OH^--Jonen zu benutzen. Bei der komplizierten Zusammensetzung des Urines erschien es uns fast unmöglich, das Auftreten von Kontaktpotentialen zu vermeiden, da das in der physikalischen Chemie übliche Aushilfsmittel bei der Messung von Gasketten (Zusatz einer erheblichen Menge von KNO_3) wegen Beeinflussung der Dissoziation und Austreibung von CO_2 nicht anwendbar erschien.

Dagegen versprach die Methode der Messung der Verseifungsgeschwindigkeit von Äthylazetat um so eher zum Ziel zu führen, als die kolorimetrische Methode schon die Abwesenheit merklicher Mengen an freien Hydroxylionen ergeben hatte; es brauchte also bloß festgestellt zu werden, daß bei wechselnder Nahrung der Harn niemals eine spaltende Wirkung auf Äthylazetat ausübt. Damit die Spaltung des Äthylazetats durch ganz geringe Hydroxylmengen noch meßbar gemacht werde, wurde die Spaltung nicht wie üblich bei 25°, sondern bei 38° vorgenommen und nach 48 Stunden auf etwaige Spaltung untersucht. Das Prinzip der Methode, welche hier nicht ausführlich mitgeteilt werden soll, da in jedem Punkte, mit Ausnahme der benutzten Temperatur, nach den von COHEN[3] ausführlich angegebenen Vorschriften verfahren wurde, beruht darin, daß Äthylazetat in alkalischer Lösung durch die Anwesenheit von OH^--Jonen in Alkohol und Essigsäure zerfällt, wobei die Geschwindigkeit der Spaltung eine Funktion der Zahl der freien Hydroxylionen ist. Durch Titration der Lösungen vor und nach der Spaltung des Äthylazetats läßt sich die Bindung des verfügbaren Alkalis an der aus der Spaltung entstehenden Essigsäure nachweisen und messen. Für die Untersuchung des Harnes wurde eine gemessene Harnmenge mit einer gemessenen Menge Äthylazetat versetzt und mit Benutzung von Phenolphtalein, Lackmus und Methylorange als Indikatoren titriert[4]. Um Spaltung des Äthylazetats zu beobachten, wurde das Gemenge

[1] ROHRER. *Pflügers Archiv.* Bd. LXXXVI. S. 586.

[2] Bei vorwiegend vegetabilischer Kost nähert sich der Urin noch viel bedeutender der absoluten Neutralität.

[3] COHEN. Vorträge für Ärzte über physikalische Chemie. Leipzig 1901. S. 10.

[4] Reagierte der Harn gegen den benutzten Indikator sauer, so wurde die zur Erzielung des Farbenumschlages nötige Menge an $N/_{10}$ Lauge ermittelt.

48 Stunden lang auf 38° erwärmt und alsdann mit Benutzung derselben Indikatoren von neuem titriert. War Spaltung eingetreten, so ergab die Titration kleinere Werte für das Säurebindungsvermögen als bei Beginn des Versuches. Um die Wirkung etwaiger Fermente im Urin auszuschließen, welche eine Spaltung des Äthylazetats auch bei Abwesenheit freier Hydroxylionen bewirken könnten, wurde die Hälfte des zu untersuchenden Harnes 5 Minuten gekocht und in abgekühltem Zustand zu dem Versuche verwendet.

In keinem Versuche, bei welchem unzersetzter Urin verwendet wurde, konnte eine Spaltung des Äthylazetats nachgewiesen werden. Selbst der vom Kaninchen bei ausschließlicher Kohlnahrung abgesonderte, von ausgeschiedenen Phosphaten milchig getrübte und bei Zusatz von übermäßig viel Phenolphtalein sich schwach rosa färbende Harn zeigte auch bei 48stündigem Verweilen bei 38° keine nachweisbare Spaltung von Äthylazetat. Jeder gefaulte Urin dagegen, welcher bei Zusatz normaler Mengen von Phenolphtalein deutliche Rosafärbung zeigte, bewirkte merkliche Äthylazetatspaltung schon innerhalb zweier Stunden. Um im Urin eine merkliche Alkaleszenz hervorzurufen, ist oft tagelanges Verweilen im Brütschrank erforderlich, besonders bei stark phosphathaltigen Urinen. Sowie Phenolphtalein in einer Lösung Alkaleszenz durch Rotfärbung anzeigt, kann auch durch die Äthylazetatverseifung die Anwesenheit der OH-Jonen nachgewiesen und ihre Konzentration gemessen werden.

Da mit Methylorange zersetztes Wasser bereits Rosafärbung zeigt, wenn die Konzentration an H^+-Jonen etwa 1×10^{-4} erreicht, so folgt aus den oben angegebenen Versuchen, daß die Konzentration des Wasserstoffes im unzersetzten Harn bei wechselnder Ernährung nur schwankt zwischen 1×10^{-7} bis 1×10^{-4}. Dies Resultat bedeutet, daß der Harn in allen Fällen entweder neutral reagiert oder schwächer sauer ist als eine $^1/_{10000}$ Normalsäurelösung. In bezug auf Basenbindungsvermögen dagegen kann der Harn einer $N/_{25}$ Säure, in bezug auf Säurebindungsvermögen einer $N/_{25}$ Lauge entsprechen.

Die oben beschriebenen Versuche bilden einen erneuten Beweis dafür, daß der Harn unabhängig von der Art der Ernährung stets neutral oder spurweise sauer reagiert, und daß durch den einfachen Zusatz von Phenolphtalein als Indikator in den richtigen Mengenverhältnissen (1 ccm 1%ige Lösung zu 200 ccm Flüssigkeit) die wahre Reaktion selbst bei gleichzeitiger Anwesenheit von schwachen Säuren und schwachen Basen qualitativ ermittelt werden kann. Zur quantitativen Bestimmung der H^+- bezw. OH-Jonen bedarf die Kolorimetrie mit Hilfe von Indikatoren noch einer sorgfältigen Durcharbeitung.

Es mag von Wichtigkeit erscheinen, daß dem Harn keine andere Reaktion zukommt als allen Geweben und den meisten Sekreten, unter welchen nur Magen- und Pankreassekret eine Ausnahmestellung einzunehmen scheinen, während die übrigen neutral oder spurweise sauer reagieren.

Über Reaktionsbestimmungen im natürlichen Serum und über Herstellung einer zum Ersatz des natürlichen Serums geeigneten Salzlösung.

Von Paul v. Szily und Dr. Hans Friedenthal.

Hr. v. Szily prüfte kolorimetrisch den Gehalt an OH-Jonen im Blutserum mit verschiedenen Indikatoren und stellte fest, daß der OH-Jonengehalt geringer sein muß, als der einer 5×10^{-5} (OH) enthaltenden Flüssigkeit. Die Abweichung der wahren Blutserumreaktion vom Punkte der absoluten Neutralität ist selbst für einen so empfindlichen Indikator wie Phenolphtalein unmeßbar klein. Blutserum reagiert gegen Phenolphtalein sauer (d. h. es muß Natronlauge zugegeben werden, damit Rotfärbung eintritt), gegen Lackmus neutral bis alkalisch, gegen Rosolsäure und Methylorange ausgesprochen alkalisch. Genau die gleiche Reaktion wie Blutserum gegen alle benutzten Indikatoren zeigte das Berliner Wasserleitungswasser, welches Spuren von Kalk neutralisiert durch mehr als äquivalente Mengen von CO_2 enthält. In beiden Fällen beruht das Verhalten gegen die Indikatoren auf der Anwesenheit starker Basen, welche durch schwache Säuren neutralisiert sind. Die gleiche Reaktion gegen die Indikatoren wie das Blut zeigten alle untersuchten tierischen Gewebe und Flüssigkeiten mit Ausnahme einiger Sekrete, wie Harn, Magen- und Pankreassekret, so daß wir annehmen müssen, daß der Innehaltung der Neutralitätszone in allen lebenden Geweben eine wichtige physiologische Rolle zukommen muß.

Namentlich für das Blutserum kann gezeigt werden, daß die Natur bestimmte Vorkehrungen getroffen hat, um eine stärkere Abweichung vom Punkte der Neutralität zu verhindern, indem das Serum eine hohe Resistenz gegen Reaktionsverschiebung aufweist und nur mit großem chemischen Aufwande ausgesprochen sauer oder ausgesprochen alkalisch gemacht werden kann.

Mit Hilfe der Indikatoren läßt sich diese Resistenz gegen Reaktionsverschiebung messen und wir dürfen annehmen, daß die leicht ausführbare Resistenzmessung einen besseren Ersatz für die allzu schwer ausführbare Messung der OH-Konzentration bieten wird als die bisher übliche Messung des titrierbaren Alkalis.

Um in Leitfähigkeitswasser, in welchem alle Indikatoren die Farben von sauren Lösungen zeigen (mit Ausnahme von Methylorange) einen Umschlag in alkalische Reaktion hervorzurufen, braucht man je nach der

Alkaliempfindlichkeit des benutzten Indikators wechselnde Mengen von Alkali, wie die folgende Tabelle beweist. Es zeigen deutlich alkalische Reaktion:

POIRRIERS-Blau	α-Naphtol-benzoin	Phenolphtalein	Lackmus	Rosolsäure
(OH) 1×10^{-2}	1×10^{-4}	7×10^{-5}	7×10^{-5}	7×10^{-5}
Na_2CO_3 ∞	3×10^{-4}	$1{,}5 \times 10^{-5}$	$1{,}5 \times 10^{-4}$	9×10^{-5}
$NaHCO_3$ ∞	∞	3×10^{-4}	1×10^{-3}	3×10^{-4}

Diese Zahlen zeigen, daß für Lösungen von starken Alkalien im reinsten Wasser die gebräuchlichen Indikatoren wie Phenolphtalein, Lackmus und Rosolsäure gleiche Empfindlichkeit zeigen, daß dagegen die Differenzen der Alkaliempfindlichkeit stark hervortreten in Lösungen von Salzen, welche wie Soda und Natriumbikarbonat nur durch Hydrolyse OH-Jonen entstehen lassen. Phenolphtalein zeigt Lösungen von gleichen OH-Gehalt mit gleicher Färbung an, während Rosolsäure und Methylorange wie im Blutserum so auch in den einfachsten Salzlösungen übertriebene Alkaliwerte ergibt.

Hr. v. SZILY fand für Phenolphtalein folgende Werte für die Konzentration an der Substanz (Cs) und Konzentration an OH-Jonen C(OH), wenn er letztere nach SHIELDS aus der Hydrolysenkonstante berechnete:

	Cs.	C (OH)
Ba^{OH}_{OH}	54×10^{-5}	6×10^{-5}
Na_2CO_3	$1{,}5 \times 10^{-4}$	$5{,}2 \times 10^{-5}$
Nh_4OH	$3{,}4 \times 10^{-4}$	$7{,}1 \times 10^{-5}$
$NaHCO_3$	3×10^{-3}	$1{,}1 \times 10^{-5}$

In Anbetracht der recht unsicheren Berechnung der Hydrolysenkonstanten ist die Übereinstimmung der durch gleiche Rotfärbung mit Phenolphtalein verglichenen OH-Konzentrationen eine sehr befriedigende und es könnte durch exakte Kolorimetrie in einem genauen Koloriermeter eine noch größere Übereinstimmung leicht erzielt werden.

Da Pankreassekret des Kaninchens eine Rotfärbung mit Phenolphtalein zeigt, welche einer OH-Konzentration von nur 5×10^{-5} entspricht, so ist damit festgestellt, daß das am stärksten alkalisch reagierende Sekret des Organismus der höheren Tiere einer 0,003%igen Natriumbikarbonatlösung an Alkalaszens etwa gleichkommt, während die des Blutserums noch bedeutend geringer sein muß.

Selbst die stärksten Abweichungen vom Neutralpunkte, die wir in den Organismen beobachten können, sind über alle Erwartung hinaus geringfügig. Überraschend groß sind dagegen die Zahlen, welche die Resistenz des Blutserums gegen Verschiebung nach der alkalischen oder nach der sauren Reaktion hin angeben. Wasser zeigt mit Phenolphtalein deutliche Rotfärbung, wenn durch Zusatz von Natronlauge deren Konzentration

auf 5×10^{-4} gebracht wird. Um im Rinderserum dieselbe Rotfärbung zu erzwingen, muß man die 70fache Menge Natronlauge hinzufügen. Die Resistenz des Rinderserums gegen Erhöhung der OH-Konzentration auf den verschwindend kleinen Wert von 5×10^{-5} ist also 70 mal größer als die des Wassers. Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, daß den Eiweißkörpern des Blutserums die wichtige Funktion zukommt, durch Bindung der ins Blut gelangenden OH-Jonen eine merkliche Abweichung vom Neutralpunkte zu verhindern, wissen wir doch, daß jede schwach alkalisch reagierende Lösung nach anfänglicher Reizung die Erregbarkeit des Zentralnervensystems in kurzer Zeit völlig vernichtet. Viel bedeutender noch als die Resistenz gegen OH-Jonenvermehrung ist der Widerstand des Blutserums gegen Vermehrung der H-Jonen. Rinderserum mit Methylorange versetzt und mit $N/_{10}$ Salzsäure bis zur beginnenden Rotfärbung titrirt, entsprach einer 0,1960 Normallauge, Wasser einer 0,0006 Normallauge. Die Resistenz des Rinderserums gegen Vermehrung der H-Jonen betrug also das 327fache von der des Wassers.

Ein anderes Rinderserum zeigte eine Alkaliresistenz von 40, eine Säureresistenz von 387. Die an schwache Säuren gebundenen Alkalien des Blutserums verhindern durch Neutralisation ein Ansteigen der H-Jonenkonzentration im Blutserum.

Infolge ihres hohen Eiweißgehaltes kommt allen Geweben, den meisten Körperflüssigkeiten und vielen Sekreten eine ähnlich hohe Resistenz gegen Reaktionsverschiebung zu wie dem Blutserum.

Um im Blutserum den Gehalt an titrierbarem Alkali zu bestimmen, d. h. den Gehalt an Alkali, welches nicht an starke Säuren gebunden ist, empfiehlt es sich, einen Überschuß an Salzsäure zuzusetzen, die Kohlensäure durch Kochen zu verjagen und den Säureüberschuß mit kohlensäurefreier Natronlauge gegen Phenolphtalein zurückzutitrieren. Benutzung der Ausfällung der Eiweißkörper nach Limbeck zur Feststellung des Endpunktes der Reaktion oder einfache Titration mit Salzsäure in der Kälte unter Benutzung von Methylorange führt nicht zu genauen Resultaten. Methylorange ist durchaus nicht absolut kohlensäure-unempfindlich.

In Gemeinschaft mit Herrn Schipp versuchte Referent eine Salzlösung herzustellen, welche bei Abwesenheit aller Kolloide einen möglichst vollwertigen Ersatz des Blutserums darstellen sollte. Zu diesem Zwecke galt es nicht nur eine Salzlösung herzustellen, die in bezug auf osmotischen Druck und elektrischer Leitfähigkeit dem Blutserum gleichkam, die den, nach den Untersuchungen von Rusch in Langendorffs Laboratorium und von Ringer, unentbehrlichen Kalk in den nötigen Mengen enthielt, sondern es galt auch eine Lösung zu finden, die sowohl in bezug auf die neutrale Reaktion wie in bezug auf Resistenz gegen Reaktionsverschiebung dem Blutserum, genauer ausgedrückt dem Blutplasma, möglichst gleichen sollte.

Eine Lösung, welche im Liter 6 g Kochsalz, 4 g Natriumbikarbonat,

0,3 g Chlorkalium, 0,3 g Ca $(H_2 PO_4)_2$ und 2 g Traubenzucker enthielt, entsprach allen Anforderungen, welche man an eine solche Salzlösung stellen kann. Der Gefrierpunkt dieses künstlichen Serums war — 0,56°, die elektrische Leitfähigkeit betrug $\lambda 17^0 = 118\ 610^{-4}$, während natürliches Kälberserum bei 18,5° C eine Leitfähigkeit von 117,95—10^{-4} aufwies.

Die Hauptschwierigkeit in der Herstellung des künstlichen Serums bestand in der Anforderung, Kalksalze und Natriumbikarbonat zugleich in wässeriger Lösung zu erhalten, während in jedem schwach alkalischen Medium der kohlensaure Kalk ausfällt. Durch Verwendung von Ca $(H_2 PO_4)_2$ gelang es, sowohl die Dosierung der zerfließlichen und schwer genau abzuwägenden Kalksalze zu erleichtern, wie auch eine Ausfällung der Kalksalze zu verhindern. Durch die Phosphorsäure wird die Kohlensäure ausgetrieben und dadurch die Lösung mit freier Kohlensäure gesättigt. Die Kalksalze bleiben in Lösung, und die Reaktion ist zugleich der des natürlichen Serums gleich geworden, d. h. die Lösung reagiert neutral oder höchstens kaum merklich alkalisch. Tritt mit Phenolphtalein Rotfärbung ein, so muß die Lösung noch nachträglich mit Kohlensäure gesättigt und genau neutralisiert werden, da die Rotfärbung mit Phenolphtalein ein Zeichen dafür ist, daß der notwendige Kohlensäureüberschuß verflüchtigt ist. Beim Kochen im offenen Gefäße nimmt die Salzlösung durch Verjagen der freien Kohlensäure in kurzer Zeit alkalische Reaktion an und ist alsdann für Durchspülungsversuche unbrauchbar geworden, da akalische Lösungen einen Reiz für alles lebende Protoplasma darstellen.

Die künstliche Salzlösung besitzt durch ihren hohen Gehalt an Natriumbikarbonat eine Resistenz gegen Erhöhung des H-Jonengehaltes, welche der Resistenz des natürlichen Blutserums annähernd gleichkommt, dagegen besitzt sie wegen Fehlens der Eiweißkörper keine sehr merkliche Alkaliresistenz.

Bei Durchspülungsversuchen ist nur das Vorhandensein der Säureresistenz wichtig, da die neutralen Gewebe niemals OH-Jonen abgeben, wohl aber bei ihrer Tätigkeit schwache und sogar mittelstarke Säuren, deren Neutralisation notwendig ist.

Die Übereinstimmung einer Salzlösung mit einer Körperflüssigkeit in bezug auf osmotischen Druck, elektrische Leitfähigkeit, Reaktion und Reaktionsresistenz genügt noch nicht, um ein gleichartiges physiologisches Verhalten wahrscheinlich zu machen. Jede Jonenart, welche im natürlichen Blutserum vorkommt, besitzt ihre ganz speziellen physiologischen Aufgaben und Eigenheiten und das relative Verhältnis der verschiedenen Jonenarten ist oft noch wichtiger als ihre absolute Konzentration. Die Arbeiten von Loeb haben die Wichtigkeit der Innehaltung bestimmter Konzentrationsverhältnisse zwischen einwertigen und zweiwertigen Kationen klargelegt; die Innehaltung des Neutralpunktes fordert ein bestimmtes Verhältnis von Anionen und Kationen, das durch das Gesetz von der

Gleichheit der Zahl der positiven und negativen Ladungen der Jonen nicht eindeutig bestimmt wird wegen der Hydrolyse vieler Salze. Für eine Reihe notwendiger Konzentrationsverhältnisse sind die Ursachen noch nicht klargelegt.

Die obenbeschriebene Salzlösung besitzt auch in bezug auf die Zahl der einzelnen Jonen eine möglichst große Annäherung an die Jonenkonzentrationen des natürlichen Blutserums, während eine völlige Gleichheit bei Ausschluß der Eiweißkörper nicht zu erreichen ist. Die alkalibindende Kraft der Eiweißmoleküle mußte durch Hinzufügen von Kohlensäure ersetzt werden, um die neutrale Reaktion innehalten zu können. Die Zahl der im natürlichen Rinderserum vorkommenden Molen und Jonen wurde nach einer von Hamburger mitgeteilten chemischen Analyse von Rinderserum berechnet. Die für 1000 Gewichtsteile Serum angegebenen Zahlen sind auf die Volumeneinheit (Liter) umgerechnet.

Rinderserum enthält im Liter

937,9400	Wasser			
1,0780	Traubenzucker		0,00599	Mol.
4,4167	Na_2O	Na^+	0,14252	„
0,2618	K_2O	K^+	0,00555	„
0,1226	CaO	Ca^{++}	0,00219	„
0,0458	MgO	Mg^{++}	0,00113	„
3,7881	Cl	Cl^-	0,10680	„
0,04825	P_2O_5	$PO_4^{\equiv}$	0,00066	„
0,39304	CO_2	$CO_2^{=}$	0,00893	
0,72100	Lezithin		0,00222	„
1,2709	Cholesterin		0,00325	„
1,0266	Harnstoff (org. Mol.)		0,01711	„
74,429	Eiweiß		0,00744	„
			(Mol.-Gew. 10000)	

Von Anionen sind vorhanden:		Von Kationen sind vorhanden:	
Cl^-	0,10680	Na^+	0,14252
$CO_2^{=}$	0,00893	K^+	0,00555
$PO_4^{\equiv}$	0,00066	Ca^{++}	0,00219
		Mg^{++}	0,00113

Die Summe der Elektrolytmolen beträgt	0,26778
„ „ „ Anelektrolytmolen „	0,03601
Die Gesamtmolenkonzentration	0,30379

Aus dem Gefrierpunkte berechnet sich die Molenkonzentration zu 0,3027. Die obige Analyse zeigt, daß noch verschiedene Punkte der chemischen Analyse einer Ergänzung und Richtigstellung bedürfen, es fehlen noch verschiedene Molen, wenn der theoretische Gefrierpunkt unter Berück-

sichtigung der nicht quantitativen Dissoziation mit dem wirklich gefundenen völlig übereinstimmen soll. In obiger Analyse werden alle Salze als restlos in Jonen gespalten angenommen. Die Analyse des künstlichen Serums zeigt folgende Zahlen:

Anionen		Kationen	
Cl^- =	0,10742	Na^+ =	0,1510
$CO_3^{=}$ =	0,04760	K^+ =	0,0040
PO_4^- =	0,0026	Ca^{++} =	0,0013
Mol.	0,15762	Mol.	10,563

Weil ein Teil des Kalkes an Eiweiß gebunden im Serum vorkommt, braucht die Zahl der Kalziumionen in eiweißfreier Lösung nicht demselben Kalkgehalt zu entsprechen. Die Anwesenheit von Mg^{++} - Jonen hat sich in Durchspülungsversuchen nicht als notwendig erwiesen. Die Erhaltung der roten Blutkörperchen in obiger Salzlösung gleicht der im natürlichen Serum, auch nach 48 Stunden ist noch kein Hämoglobinaustritt zu bemerken. Um für physiologische Zwecke stets das künstliche Serum ohne Zeitaufwand herstellen zu können, wurden aus obiger Mischung Tabletten für je 1000 ccm Serum hergestellt[1].

[1] Solche Tabletten können aus der Viktoriaapotheke, Berlin SW., Friedrichstr. 19, fertig bezogen werden.

Die Bestimmung des osmotischen Druckes in tierischen Flüssigkeiten mit Hilfe des Differentialtensimeters.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Der Redaktion des *Zentralblattes für Physiologie* zugegangen am 24. Oktober 1903.)

Die direkte Bestimmung des osmotischen Druckes in Pfefferschen Zellen mit semipermeablen Ferrozyankupfermembranen stößt in der Praxis auf Schwierigkeiten, die sich bisher als unüberwindlich erwiesen haben. Liest man die Beschreibung der Herstellung obiger Zellen in den meisten Lehrbüchern der physikalischen Chemie, so sollte man meinen, daß man nur eine Tonzelle mit Ferrozyankaliumlösung gefüllt in Kupfersulfatlösung zu tauchen brauchte, um nach wenigen Tagen durch Diffussion ein semipermeable Membran von Ferrozyankupfer auf der Tonzelle niedergeschlagen zu finden. Bei Versuchen mit Dutzenden von Zellen aus verschiedenem Material (Porzellan und Ton) erzielte ich niemals eine Zelle, bei welcher die durch Wasseranziehung erzeugten Manometerdrucke auch nur annähernd mit den aus der Gasgleichung berechneten Drucken übereingestimmt hätten, trotzdem bei der Herstellung der Zellen genau nach Vorschrift verfahren war. Wie aus der Literatur zu ersehen ist, haben andere Experimentatoren keine besseren Resultate erzielt, so daß in Deutschland wenigstens eine Wiederholung der Pfefferschen Versuche noch nicht gelungen zu sein scheint.

Der Grund für das Mißlingen der direkten Messung des osmotischen Druckes scheint darin zu liegen, daß der beim Zusammentreffen von Kupfersulfat und Ferrozyankalium erzeugte Niederschlag nur im Beginn des Versuches als eine ölartige semipermeable Haut auf der Tonzelle sich abscheidet, dagegen nach kurzer Zeit in eine feste Masse sich verwandelt, welche auch für Wasser undurchdringlich geworden ist. Die Semipermeabilität der Ferrozyankupfermembran ist ein vorübergehender labiler Zustand, dessen Dauer durch bisher unbekannte Einflüsse zuweilen verlängert werden mag. Tauchte ich mit konzentrierter Kupfersulfatlösung gefüllte Tonzellen mit Quecksilbermanometer versehen in Ferrozyankaliumlösung, so erfolgte das „Absterben" des Ferrozyankupferniederschlages, wenn man den Übergang in die unlösliche Modifikation so nennen darf, so rasch, daß trotz des enormen osmotischen Druckunterschiedes das Quecksilber im Manometer nicht steigen wollte. Es trat aus verdünnter Lösung kein Wasser in die konzentriertere Lösung, die Membran mußte also für Wasser ganz undurchlässig geworden sein. Beim Absterben

vo lebenden Zellen von Tieren und Pflanzen ändern die auf Permeabilität bezüglichen Verhältnisse sich ebenfalls in so auffälligem Maße, daß wir vielleicht auch in der lebendigen Substanz an einen labilen Zustand der Plasmawabenwände denken dürfen, der beim Tode der Zelle einem stabilen Zustand Platz macht.

Das Fehlen einer sicheren Methode zur direkten Bestimmung des osmotischen Druckes[1] ist um so mehr zu bedauern, als die zum Ersatz zur Verfügung stehenden indirekten Methoden an erheblichen Nachteilen leiden und in keinem Falle die gleiche Empfindlichkeit aufweisen wie die direkte Druckmessung. Die Anwendung der Methode der Siedepunktsbestimmung ist in eiweißreichen Flüssigkeiten ausgeschlossen, die allein bisher zur Anwendung gebrachte Methode der Gefrierpunktsbestimmung erlaubt eine Berechnung des osmotischen Druckes nur für die Gefriertemperatur, während der osmotische Druck bei der Körpertemperatur der Warmblüter in nicht vorauszusehender Weise (wegen der unbekannten Änderung der elektrolytischen Dissoziation) von dem bei —0,56° bestimmten Werte abweichen muß. Wie bedeutend sich der osmotische Druck bei einer Temperaturdifferenz von 38° ändert, selbst ohne Berücksichtigung der stärkeren Dissoziation der Elektrolyte bei höheren Temperaturen, zeigt folgende Rechnung:

Einer Gefrierpunktserniedrigung von 0,56° entspricht ein osmotischer Druck von 6,79 Atmosphären bei —0,56°; dagegen ein osmotischer Druck von etwa 7,74 Atmosphären bei 38°.

Wir müßten also zu jedem aus Gefrierpunktserniedrigung bestimmten Wert für den Warmblüter etwa 14% zuzählen, um zu einigermaßen richtigen Werten für den osmotischen Druck des Blutserums bei Körpertemperatur zu gelangen.

Durch die stärkere elektrolytische Dissoziation bei 38° muß der wahre osmotische Druck noch höher sein als der hier berechnete von 7,74 Atmosphären, so daß der wahre osmotische Druck der Warmblütersera nicht 7 Atmosphären beträgt (wie z. B. Höber[2] angibt), sondern 8 Atmosphären oder mehr betragen muß.

Die Gefriermethode hat nicht nur den Nachteil der Messung des osmotischen Druckes bei nur einer Temperatur unterhalb 0°, sondern sie verlangt auch Substanzmengen bei einigermaßen genauen Messungen, die dem Biologen bei Tiersekreten und Körperflüssigkeiten meist nicht zu Gebote stehen. In einer früheren Arbeit[3] hat Verfasser darauf hingewiesen, daß etwa 6 ccm das Minimum darstellt, welches in einem beson-

[1] Die Semipermeabilität von Pflanzenzellen und roten Blutkörperchen erlaubt nur Schätzungen des osmotischen Druckes in der Nähe des osmotischen Druckes der benutzten Zellarten, nicht aber eine Messung des osmotischen Druckes beliebiger Flüssigkeiten.

[2] Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1902. S. 26.

[3] *Dies Zentralblatt.* XIV. S. 157.

ders dafür eingerichteten Gefrierapparat noch Verwendung finden darf. Selbst diese Quantität ist in vielen Fällen nicht zu beschaffen und mit den bisherigen Mitteln eine Bestimmung des osmotischen Druckes kleiner Flüssigkeitsquanten unmöglich.

In dem beistehend abgebildeten Differentialtensimeter besitzen wir ein Instrument, welches gestattet, aus der Tensionsabnahme den osmotischen Druck von Flüssigkeitsmengen bis herab zu 0,2 ccm bei jeder Temperatur zwischen 0° und 100° mit beinahe beliebiger Empfindlichkeit zu messen.

Der allgemeinen Einführung der Messung der Dampfdruckerniedrigung zur Bestimmung der Molenzahl, des Molekulargewichts und zur Berechnung des osmotischen Druckes stand bisher die Unbequemlichkeit und die bisherige Unempfindlichkeit der Tensimeter gegenüber, so daß nur die Bestimmung der Wasserdampftension fester Hydrate im Tensimeter ausgeführt wurde. Die Apparate mußten im luftleeren Zustand von der Luftpumpe abgeschmolzen werden, wobei leicht ein Zerbrechen des Tensimeters eintrat. Dieser Übelstand wurde beim neuen Differentialtensimeter dadurch vermieden, daß die Verbindung des Tensimeters mit der Luftpumpe durch einen mit Quecksilber gedichteten Glasschliff erfolgt und daß sämtliche Hähne und Verschlüsse für Quecksilberdichtung eingerichtet sind. Gummiverbindungen waren, wie zahlreiche Versuche ergeben haben, niemals auf die Dauer luftdicht zu erhalten. Das zweite Hindernis für die Anwendung des Tensimeters bestand in der allzu geringen Empfindlichkeit der Methode selbst bei Ersatz des Quecksilbers als Manometerflüssigkeit durch das vierzehnmal leichtere Olivenöl.

Diese Unempfindlichkeit des Manometers kann nach einem Vorschlag von KRETZ[1] beseitigt werden, wenn man zwei Flüssigkeiten von sehr wenig verschiedener Dichte benutzt, z. B. Wasser und Anilin (Sp = 0,998 und Sp = 1,022), wobei die schwerere Flüssigkeit in einer engen Röhre, die leichtere in zwei weiteren Reservoiren sich darüber befindet. Eine Nachprüfung des Apparates, welcher bei 0° gute Resultate bei der Molekulargewichtsbestimmnng des Rohrzuckers ergeben hatte, zeigte, daß die Methode für den Biologen zur Prüfung unbekannter Flüssigkeiten nicht anwendbar ist.

Der oben beschriebene Apparat von SMITS besitzt nur eine (zwar immense), aber unveränderliche Empfindlichkeit, so daß nur für ganz geringe Drucke Messungen sich überhaupt ausführen lassen, während bei Prüfung ungeeigneter Flüssigkeiten das Anilin aus dem engen Rohre verdrängt wird. Das neue Differentialtensimeter erlaubt durch Neigen des Manometerrohres jede gewünschte Empfindlichkeit des Apparates sich nach Belieben einzustellen. Ist α der Winkel, welchen das Manometerrohr mit dem Horizont bildet, so ist der Druck[2] $p = h\,d \sin \alpha$. Die Handhabung des Differentialtensimeters ist eine verhältnismäßig einfache.

[1] S. darüber VAN 'T HOFF, Vorlesungen usw. II. S. 41. 1899.
[2] OSTWALD, Messungen. 2. Aufl. S. 115.

Das Tensimeter wird von seinem Metallager abgeschraubt und in den Glasschliff der TOEPLERschen Luftpumpe bei (D) eingehängt. Durch Füllen des Glasgefäßes, welches den Schliff umgibt, mit Quecksilber wird die Dichtung zu einer absoluten gestaltet, und doch läßt sich der Apparat in jedem Moment von der Luftpumpe wieder abheben. Vor dem Gebrauch wird das Manometerrohr des Tensimeters mit einer geeigneten Sperrflüssigkeit (Quecksilber oder Öl) gefüllt, eine geringe Quantität der auf osmotischen Druck zu untersuchenden Flüssigkeit mit einer dünnen Pipette in die Glaskugel (N) eingeführt, während eine gleiche Quantität konzentrierter Schwefelsäure mit Phosphorsäureanhydrid in die benachbarte Glaskugel ebenfalls mit einer Pipette gebracht wird. Die zur Einführung der Flüssigkeit geöffneten Glasschliffe werden eingedreht und mit geschmolzenem Paraffin luftdicht verkittet. Durch einfaches Anziehen des Glasstöpsels löst man das erstarrte Paraffin wieder ab, wenn der Versuch beendigt ist.

Die Luftpumpe, an welche das Tensimeter angeschlossen wird, ist eine gewöhnliche TOEPLERsche Quecksilberluftpumpe, durch welche in wenigen Hüben die höchste überhaupt erzielbare Luftleere im Tensimeter hergestellt werden kann. Die Handhabung einer solchen Pumpe erfordert einige Vorsicht, namentlich im Beginn des Auspumpens[1]. Durch ein angeschmolzenes Rohr (C), welches mit P_2O_5 gefüllt ist, werden die aus dem Tensimeter gepumpten Gase völlig getrocknet, ehe sie in die Luftpumpe gelangen. Jede Spur von Feuchtigkeit in (H) würde das Vakuum verschlechtern. Nach etwa zehnmaligem Heben und Senken des Quecksilbergefäßes (J), wobei man dafür sorgt, daß auf immer längere Zeiträume das Tensimeter mit dem Vakuum verbunden ist, hat die Luftleere im Tensimeter ihr praktisches Maximum erreicht, und es kann das Tensimeter nach Schließen der Hähne (M) abgenommen und auf seinem Stativ befestigt werden. Die Hähne bei (M) sind nach GÖCKEL durch Quecksilberringe gegen das Eindringen von Luft sowohl in der Drehrichtung des Hahnes als auch in der darauf senkrechten Richtung gesichert. Durch Zuschmelzen der kleinen Glasstutzen mit Paraffin (Smp. 56°) wird das Hinauslaufen des Quecksilbers aus den Ringen der Hähne verhindert.

Die Befestigung des Tensimeters auf dem Stativ erfolgt so, daß das Manometerrohr auf eine in halbe Millimeter geteilte Glasskala zu liegen kommt. Mit der Lupe lassen sich Zwanzigstelmillimeter bequem schätzen. Die Befestigungsplatte des Tensimeters ist drehbar an einer Kreisscheibe befestigt, so daß ihr Neigungswinkel durch Nonius auf Zehntelgrade genau abgelesen werden kann. Das Grundbrett des Statives ist durch zwei Stellschrauben (P) mittels einer Wasserwage genau in die Horizontale ein-

[1] In OSTWALDS vortrefflichem Lehrbuch „Physikalische Messungen", 2. Aufl. 1902, finden sich auf S. 152 alle nötigen Vorsichtsmaßregeln und Handgriffe beschrieben, so daß auf diese Beschreibung hier verwiesen werden kann.

zustellen. Ein stählerner Anschlag bei 90° sichert die genaue Vertikalstellung des Tensimeters.

Da die Tension des Wasserdampfes sehr stark mit der Temperatur variiert, muß das Tensimeter in einem Wasserthermostaten von großer Temperaturkonstanz versenkt werden. Handelt es sich aber nur um Vergleichsmessungen, nicht um Messungen in absolutem Maße, so erscheint das Wasserbad entbehrlich.

Speziell bei Blutuntersuchungen zur Entscheidung der Frage, ob das zu untersuchende Serum einen höheren oder geringeren osmotischen Druck aufweist als normales, ist ein Wasserbad entbehrlich und erlaubt das Differentialprinzip des Manometers Differenzen von solcher Kleinheit zu entdecken, daß sie der Messung nach der Gefriermethode entgehen würden. In solchen Fällen bei nur qualitativer Prüfung ließe sich die Empfindlichkeit des Manometers fast ins Unbegrenzte steigern, während man bei quantitativen Messungen gut tun wird, sich mit geringeren Empfindlichkeiten zu begnügen, um den Einfluß der Fehler zu verringern, die durch ungenaue Bestimmung des Neigungswinkels entstehen müssen.

Ein ganz besonderer Vorzug der Tensionsmessung gegenüber der Kryoskopie liegt darin, daß bei Veränderung des osmotischen Druckes ohne Unterbrechung der Gang der Änderung am Manometer abgelesen werden kann. Verfasser hat in einer früheren Abhandlung darauf aufmerksam gemacht, daß zur Bestimmung der Fermentwirkung jede Methode geeignet erscheint, welche gestattet, die Molenzahl zu messen, da das Wesen, wenigstens der Wirkung der hydrolytischen Fermente gerade in einer Vergrößerung dieser Molenzahl besteht und durch deren Messung genau definiert werden kann. Die Versuche, die Kryoskopische Methode zur Messung der Fermentwirkung zu benutzen, scheiterten aber an der Unmöglichkeit, fortlaufende Messungen mit genügender Geschwindigkeit an derselben Flüssigkeitsmenge auszuführen, weil eine Unterbrechung der Fermentwirkung beim Gefrieren eintritt. Die Bestimmung der Tensionserniedrigung ist von diesem Fehler frei und es müssen sich fortlaufende Messungen der Fermentwirkung durch einfaches Ablesen des Manometers in bestimmten Intervallen ohne jede Unterbrechung ermöglichen lassen, wenn das eine Aufnahmegefäß des Tensimeters mit fermenthaltiger, das andere mit fermentfreier Flüssigkeit gefüllt wird.

Gewisse Nachteile haften der Methode der Tensionsmessung auch in ihrer jetzigen Gestalt noch an. Gase, die in tierischen Flüssigkeiten stets gelöst enthalten sind, werden entfernt durch das Evakuieren und man wird bei sehr genauen Messungen eine Korrektur für diese Gase, welche an dem osmotischen Druck der Ausgangsflüssigkeit beteiligt sind, anbringen müssen. Auf die Entfernung der letzten Spuren solcher gelösten Gase muß man eine außerordentliche Sorgfalt verwenden.

Die rechnerische Bestimmung der Molenzahl oder des Molekular-

gewichtes aus einer beobachteten Tensionsmessung ist identisch mit einer Bestimmung aus der Gefrierpunktserniedrigung, wenn man statt Gefrierpunktserniedrigung Tensionsabnahme setzt und die Konstante des Apparates, welche für die Gleichung $M = \frac{C \times K}{p_1 - p}$ erforderlich ist, experimentell durch Bestimmung der Tensionsabnahme einer Flüssigkeit von bekannter Molenzahl sich verschafft. Für verschiedene Temperaturen ist natürlich eine gesonderte Bestimmung der Konstanten des Apparates erforderlich. Genaue Anweisung für Handhabung der Messung der Tensionsabnahme findet sich in den Lehrbüchern der physikalischen Chemie, auf die an dieser Stelle verwiesen werden muß[1].

Es steht zu hoffen, daß die Messung der Tensionsabnahme zur Berechnung des osmotischen Druckes dem Biologen gerade dort gute Dienste leisten wird, wo die bisherigen Hilfsmittel versagen.

[1] VAN T'HOFF, Vorl. II. S. 37. OSTWALD, Physik.-chemische Messungen, 1. Aufl., S. 173. OSTWALD, Chemie, 3. Aufl. 1899. S. 200.

Die Bestimmung der Reaktion einer Flüssigkeit mit Hilfe von Indikatoren.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

Zeitschr. für Elektrochemie. 1904. Nr. 8, S. 113.

Die physikalische Chemie hat bereits eine stattliche Reihe von Methoden zur Verfügung, um die Reaktion — den H-Jonengehalt einer wässerigen Lösung — quantitativ zu bestimmen. Ich nenne hier nur die Messung der Esterverseifungsgeschwindigkeit, der Inversionsgeschwindigkeit von Rohrzucker, der Änderung der Birotation von Zuckerarten und vor allem die direkte Messung des H·-Jonengehaltes mit Gasketten, sei es mit Platin-, sei es mit Palladiumelektroden. Keine dieser Methoden gestattet, ohne erheblichen Aufwand an Zeit und Apparaten die Reaktion einer Lösung sofort in absolutem Maße zu bestimmen. Mit Hilfe der Indikatoren gelingt es, den H·-Jonengehalt einer Lösung mit recht erheblicher Genauigkeit ohne Gleichgewichtverschiebung zu bestimmen, wenn wir nicht einen einzelnen Indikator, sondern eine ganze Reihe von Indikatoren zur Verfügung haben und die verschiedene Größe der Dissoziationskonstanten der als Indikatoren benutzten Stoffe, seien diese nun Basen oder Säuren, uns zunutze machen. In früheren Arbeiten[1] habe ich bereits darauf hingewiesen, daß die Dissoziationskonstanten der Indikatoren maßgebend sind für die Verwendung dieser Stoffe zur Erkennung der wahren Reaktion (d. h. des H·-Jonengehaltes) einer Flüssigkeit, ebenso wie diese Konstante nach der OSTWALDschen Theorie der Indikatoren maßgebend ist für deren Verwendung für Titrationen. Während der Fertigstellung dieser Arbeit teilte FRAENCKEL[2] einige von SALESSKY im NERNSTschen Laboratorium angestellte Versuche mit, in welchem der Umschlag von Lackmus und Phenolphtalein durch Gaskettenmessung in absolutem Maße festgelegt wurde. Einigermaßen stimmen die von SALESSKY erhaltenen Zahlen mit denen des Verfassers überein, doch ist leider eine genaue Vergleichung wegen Fehlens einer Angabe über die Indikatorkonzentration nicht möglich. Bei Anwesenheit schwacher Elektrolyte hängt die resultierende Färbung einer Lösung durch Indikatoren von der benutzten Indikatormenge ab, namentlich bei Bestimmung der Reaktion tierischer Flüssigkeiten, in welchen sich extrem schwache Säuren (Kohlensäure und

---

[1] *Engelmanns Archiv.* 1903. S. 397. Auch *Verhdl. d. Physikalischen Ges. zu Berlin.* 1902/03. 8. Mai 1903.

[2] Eine neue Methode zur Bestimmung der Reaktion des Blutes. *Pflügers Archiv.* 96 (1903). 620.

Eiweiß) und Indikator in starkes Alkali teilen. Wie im folgenden noch weiter ausgeführt werden soll, gibt die Methode der Färbung einer Lösung durch Indikatoren nur dann ganz genauen Aufschluß über den absoluten Gehalt an H'-Jonen, wenn wir über die Art der Zusammensetzung der Lösung in bezug auf Anwesenheit schwacher Elektrolyte bereits im groben orientiert sind.

Die Angabe der Reaktion einer Flüssigkeit in absolutem Maße vereinfacht sich bedeutend, wenn wir statt Angabe der Konzentration an OH'-Jonen in alkalischen Medien in allen Fällen nur die H'-Jonenkonzentration berücksichtigen. In der gleichen Weise, wie die Physik auf den abwechselnden Gebrauch der Worte Wärme und Kälte verzichten kann und in der absoluten Temperaturskala nur von Wärme gesprochen wird, soll in den folgenden Zeilen ebenfalls unter Reaktion einer Lösung stets nur der H'-Jonengehalt verstanden werden. Für besondere Fälle steht der Angabe der OH'-Jonenkonzentration nichts im Wege, hat doch auch die absolute Temperaturskala den Gebrauch der Celsiusskala nicht völlig zurückdrängen können.

Bei der Verwendung der Indikatoren zur Angabe der Reaktion müssen wir eine lückenlose Serie von genau bekannten Reaktionsstufen herstellen und die Färbung solcher Lösungen von bekanntem H'-Gehalt nach Zusatz genau definierter Indikatormengen kolorimetrisch vergleichen mit der Färbung der zu prüfenden Flüssigkeiten, nach vorangegangener Orientierung über die Anwesenheit schwacher Elektrolyte. Die Orientierung über die Zusammensetzung der zu prüfenden Flüssigkeit könnte wegfallen, wenn alle Indikatoren, Indikatorsäuren wie Indikatorbasen, als in chemischem Sinne neutrale Salze Verwendung finden könnten, da alsdann die Färbung unabhängig von der Zusammensetzung der Flüssigkeiten, nur von dem H'-Jonengehalt abhängig wäre.

Die Herstellung einer solchen Stufenreihe von Lösungen von bekanntem H'-Jonengehalt wäre eine leichte Aufgabe, wenn bei den starken Elektrolyten nicht die Unsicherheit der Bestimmung des Dissoziationsgrades aus Leitfähigkeitsmessungen oder Gefrierpunktsbestimmungen hindernd im Wege stände[1], namentlich in starken Lösungen. Im folgenden wurde der aus Leitfähigkeitsmessungen gewonnene Wert als der richtige angesehen, doch ist eine Korrektur für diese Werte möglich nach Messungen von Gasketten, welche noch nicht zum Abschluß gelangt sind. Nur für die stärksten und schwächsten H'-Lösungen besteht die obenerwähnte Unsicherheit, während die überwiegende Mehrzahl der H'-Stufen einwandfrei hergestellt werden kann.

[1] Über diese Unsicherheit siehe R. Abegg, Die Theorie der elektrolytischen Dissoziationen. Stuttgart 1903. (Enkes Verlag.) Die hierin enthaltene Zusammenstellung der Dissoziationskonstanten der extrem schwachen Elektrolyte erleichterte dem Verfasser wesentlich die Herstellung der Reaktionsstufen.

Die stärkste H'-Lösung, die bekannt ist, ist eine 5,873 n. Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,1946. Da Leitfähigheitsmessungen nach KOHLRAUSCH bei 18° $\varkappa^{18^\circ}$ zu 7819×10^{-4} ergaben, so bestimmt sich der Dissoziationsgrad α zu $\frac{\Lambda v}{\Lambda \infty} = \frac{133,1}{314+62,0} = 0,354$.

Der H'-Jonengehalt berechnet sich (die Richtigkeit dieses Dissoziationsgrades vorausgesetzt) zu $\alpha c = 0,354 \times 5,873 = 2,08$ n. H'-Jon.

Durch keinen Zusatz gelingt es, den H'-Jonengehalt solcher Lösung zu erhöhen, wie Versuche dem Verfasser bewiesen, sondern stets nur zu vermindern, zumal die bestleitendste Salzsäure nur eine H'-Jonenkonzentration von 2,01 H'-Jon aufweist. Nur durch Auffindung einer Säure von größerer Jonisierungstendenz, als selbst die Salpetersäure besitzt, könnte der H'-Gehalt von wässeriger Lösung wesentlich über zweifach normal getrieben werden.

Der schwächste H'-Gehalt einer wässerigen Lösung findet sich in einer Kalilauge, die 6,744 n. ist, vom spezifischen Gewicht 1,288. Setzen wir wieder vorläufig $\alpha = \frac{\Lambda v}{\Lambda \infty} = \frac{80,6}{174 + 64,5} = 0,338$, so berechnet sich C_{OH}' nach der Formel $C_{OH}' = \alpha \times c = 0,338 \times 6,74$ zu 2,28 n. OH'. Natronlauge enthält sehr viel weniger OH'-Jonen als Kalilauge, da in der bestleitenden Natronlauge der OH'-Gehalt nur 1,59 n. OH' beträgt. Ob nicht Rubidium und Caesium die Herstellung noch größerer OH'-Konzentrationen erlauben als Kalium, müssen erst Versuche entscheiden.

Der H'-Jonengehalt schwankt nach obigen Berechnungen in wässerigen Lösungen von rund 2 n. H' in der stärksten Säure bis rund 5×10^{-15} H·, in der stärksten Lauge, und wir wollen 17 Stufen bilden, um mit Hilfe der Indikatoren wie auf einer bequemen Treppe durch das Gebiet aller überhaupt möglichen Reaktionen zu steigen.

Als Stufe A bezeichne ich eine Lösung von 2 n. H·-Jon (6,034 n. Salzsäure)
„ „ B „ „ „ „ „ 1 n. H·-Jon 1,35 n. „
Stufe I: 1×10^{-1} H· 0,103 n. „
„ II: 1×10^{-2} H· 0,01007 n. „
„ III: 1×10^{-3} H· 0,001 n. „
„ IV: 1×10^{-4} H· 0,0001 n. „
„ V: 1×10^{-5} H· 0,0001 n. HCl oder 0,0588 n. Borsäure, $K = 1,7 \times 10^{-9}$,
„ VI: 1×10^{-6} H· 0,00001 n. HCl oder 0,000588 n. Borsäure,
„ VII: 1×10^{-7} H· (24°) a) reinstes Wasser;
b) Lösung von Nichtelektrolyten;
c) Lösung starker Elektrolyte, K Säure = K Base;
d) „ schwacher „ , K Säure = K Base;
e) starke Base, KOH mit Überschuß schwacher Säure;

f) starke Säure, HCl mit Überschuß schwacher Base;

g) schwache Säure und schwache Base von verschiedener Stärke im umgekehrten Verhältnis der Quadratwurzel aus den Dissoziationskonstanten;

h) starke Säure und starke Base von verschiedener Stärke im umgekehrten Verhältnis der Quadratwurzel aus den Dissoziationskonstanten.

Stufe VIII: 1×10^{-8} H· 0,000001 n. KOH oder 0,00204 n. Anilin,
„ IX: 1×10^{-9} H· 0,00001 n. KOH oder 0,204 n. Anilin,
„ X: 1×10^{-10} H· 0,0001 n. KOH,
„ XI: 1×10^{-11} H· 0,001 n. KOH,
„ XII: 1×10^{-12} H· 0,0102 n. KOH,
„ XIII: 1×10^{-13} H· 0,104 n. KOH,
„ XIV: 1×10^{-14} H· 1,38 n. KOH,
„ XV: 5×10^{-15} H· 3,8 n. KOH.

Mit Ausnahme der beiden stärksten Säuren und der stärksten Lauge bezeichnet die Zahl der Stufe zugleich die negative Zehnerpotenz, welche die H·-Normalität der Lösung angibt.

Um mit obigen Stufen, die aus den oben erörterten Gründen bisher noch nicht für alle möglichen Fälle ausreichen, mit den verschiedenen Indikatoren vergleichbare Färbungen zu erzielen, wurde die Endkonzentration der Indikatoren stets zu genau 1×10^{-4} n. angesetzt. Wo das Molekulargewicht des Indikators nicht bekannt war, wurde ein Molekulargewicht von rund 300, welches der überwiegenden Mehrzahl der Indikatoren zukommt, angenommen. Bei direkt vergleichenden Messungen spielt die absolute Menge des zugesetzten Indikators, wie ersichtlich, keine Rolle, wohl aber die Angabe der Farbenumschläge für bestimmte H·-Konzentration.

Die im folgenden beschriebenen Farbenumschläge von 14 Indikatoren können nur für die benutzten Indikatorpräparate in der benutzten Menge strenge Gültigkeit haben, während für genauere Messung die Herstellung einer brauchbaren Vergleichsskala unumgängliche Bedingung darstellt. Für starke und schwache Säuren und Basen gestattet die Tabelle innerhalb gewisser Grenzen sofortige Bestimmung des H·-Gehaltes durch einfachen Indikatorzusatz; bei Anwesenheit schwacher Elektrolyte neben starken Elektrolyten sind andere Vergleichslösungen herzustellen, deren Zusammensetzung weiter unten angegeben wird.

Das Wasser, welches zur Herstellung der Normalstufen benutzt wurde, war von Kahlbaum bezogenes, sogenanntes Leitfähigkeitswasser; obwohl es durch Natronkalk gegen Eindringen von CO_2 beim Abfüllen geschützt

Tabelle der Farbenumschläge.

Indikator	A 2n. H·	B 1n. H·	I 1×10^{-1n} H·	II 1×10^{-2n} H·	III 1×10^{-3n} H·	IV 1×10^{-4n} H·	V 1×10^{-5n} H·	VI 1×10^{-6n} H·	VII 1×10^{-7n} H.
1. Tropäolin	rosenrot	orangerot	rotorange	orangerot	rotorange	rotorange	orange	orange	orange
2. Neutralrot	zyanblau	blauviolett	himbeerrot	himbeerrot	himbeerrot	himbeerrot	rosenrot	rosenrot	rosenrot
3. Methylviolett	goldgelb	zeisiggrün	grünlich-blau	blau Stich violett	violett	violett	violett	violett	violett
4. Methylorange	scharlachrot	rosenrot	rosenrot	scharlachrot	orangerot	rotorange	orange	orange	orange
5. Kongo	blau Niederschlag	blau Niederschlag	blau Niederschlag	blau Niederschlag	blau undurchsichtig	undurchsichtig violett	scharlachrot	scharlachrot	scharlachrot
6. Lackmoid	rot	rot	rosa	rot, Stich violett	rosa	rosa	blauviolett	violettblau	violett
7. Lackmus	fleischrosa	fleischfarben	rosa	fleischrot	rosa	rosa	violettrosa	violettrosa	rosaviolett
8. Gallein	orange	gelb	orange	orange	gelb, Stich rosa	gelblich-rosa	rosenrot	gelbrot	fleischrot
9. Rosolsäure	gelb	gelb	gelb	goldgelb	gelb	gelb Stich rosa	gelb, Stich rosa	bräunlich-gelb	bräunlich-gelb
10. p-Nitrophenol ...	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	hellgrün	grünlich-gelb	fast farblos
11. Alizarinsulf. Natr.	hellgelb	grünlich-gelb	gelb	hellgelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb
12. Neutralrot	zyanblau	blauviolett	himbeerrot	himbeerrot	himbeerrot	himbeerrot	rosenrot	rosenrot	rosenrot
13. Tropäolin	rosenrot	orangerot	rotorange	orangerot	rotorange	rotorange	orange	orange	orange
14. Phenolphtalein ..	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag
15. α-Naphtholbenzoin	unlöslich	unlöslich, gelb	bräunlicher Niederschlag	orange Niederschlag	bräunlicher Niederschlag	bräunlicher Niederschlag	bräunlicher Niederschlag	bräunlicher Niederschlag	bräunlicher Niederschlag
16. Alizarinsulf. Natr.	hellgelb	grünlich-gelb	gelb	hellgelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb
17. Gallein	orange	gelb	orange	orange	gelb, Stich rosa	gelblich-rosa	rosenrot	gelbrot	fleischrot
18. POIRRIERS Blau .	zyanblau	zyanblau	zyanblau	zyanblau	zyanblau	zyanblau	zyanblau	zyanblau	zyanblau
19. Methylviolett	goldgelb	zeisiggrün	grünlich-blau	blau, Stich violett	violett	violett	violett	violett	violett
20. Gallein	orange	gelb	orange	orange	gelb, Stich rosa	gelblich-rosa	rosenrot	gelbrot	fleischrot

Tabelle der Farbenumschläge.

Indikator	VIII 1×10^{-8} n. H·	IX 1×10^{-9} n. H·	X 1×10^{-10} n. H·	XI 1×10^{-11} n. H·	XII 1×10^{-12} n. H·	XIII 1×10^{-13} n. H·	XIV 1×10^{-14} n. H·	XV 5×10^{-15} n. H·
1. Tropäolin	orange	rotorange	scharlach	scharlach	scharlach	scharlachrot	scharlachrot	rosenrot
2. Neutralrot	rosenrot	rot	orange	orange	orange	orange	orange	orange
3. Methylviolett	violett	violett	violett	violett	violett	violett	violett	farblos Niederschlag
4. Methylorange ..	orange	orange	orange	orange	orange	orange	orange	orange
5. Kongo...........	scharlachrot	scharlachrot	scharlachrot	scharlachrot	scharlachrot	scharlachrot	scharlachrot	scharlachrot
6. Lackmoid	blau Stich violett	blau Stich violett	blau, kleiner Stich violett	blau	blau	blau	blau	blau
7. Lackmus	rotviolett	violettblau	blau Stich violett	blau	blau	blau	blau	blau
8. Gallein	rosenrot	himbeerrot	himbeerrot	violett (?)	violett	veilchenfarben	blau Stich violett	zyanblau
9. Rosolsäure	rosaorange	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa
10. p-Nitrophenol ...	gelblich-grün	grünlich-gelb	grüngelb	grüngelb	grüngelb	gelb	gelb	gelb
11. Alizarinsulf. Natr.	rosa	rosa	rosa	violett	violett	rotviolett	rotviolett	rotviolett
12. Neutralrot	rosenrot	rot	orange	orange	orange	orange	orange	orange
13. Tropäolin	orange	rotorange	scharlach	scharlach	scharlach	scharlachrot	scharlachrot	rosenrot
14. Phenolphtalein ..	farblos Niederschlag	farblos Niederschlag	rosa	rot	himbeerrot	himbeerrot	rot, dann farblos	farblos
15. α-Naphtholbenzoin	bräunlich-gelb	bräunlich-gelb	bräunlich-gelb	gelbgrün	grün	grün	grün	grün
16. Alizarinsulf. Natr.	rosa	rosa	rosa	violett	violett	rotviolett	rotviolett	rotviolett
17. Gallein	rosenrot	himbeerrot	himbeerrot	violett (?)	violett	veilchenfarben	blau Stich violett	zyanblau
18. POIRRIERS Blau	zyanblau	zyanblau	zyanblau	blau	violett später rosa	fleischrot	fleischrot	rosa
19. Methylviolett	violett	violett	violett	violett	violett	violett	violett	farblos Niederschlag
20. Gallein	rosenrot	himbeerrot	himbeerrot	violett (?)	violett	veilchenfarben	blau, Stich violett	zyanblau

war, ist doch zu vermuten, daß es Spuren von CO_2 bei Berührung mit der Luft annahm und deshalb spurenweise sauer reagierte. Darauf scheint namentlich der relativ hohe Wert hinzudeuten, den Phenolphtalein erfordert, um durch Rötung Alkaleszenz anzuzeigen.

Eine $\frac{n}{10000}$ Lauge wurde rosa gefärbt, während eine $\frac{n}{10}$ Na_2HPO_4 Lösung mit einem von Herrn Salm durch Gaskettenmessung bestimmten Wert von etwa $1{\cdot}3 \times 10^{-9}$ H· die gleiche Färbung zeigt.

Nach folgender Tabelle ist es möglich, jede Lösung mittels Indikatorzusatz sofort zu bestimmen, welche nicht starke und schwache Elektrolyte gemischt enthält; durch kolorimetrischen Vergleich gelingt auch die Feststellung der Zehntelstufen meist ohne Schwierigkeit. Eine noch größere Genauigkeit, welche sich durch ein empfindliches Kolorimeter erreichen läßt, anzustreben, erscheint vorläufig nicht empfehlenswert, solange der H·-Gehalt der Vergleichsflüssigkeiten noch mit gewisser Unsicherheit behaftet ist.

Um einen genauen Vergleich der Färbung in den Normalstufen und in den zu prüfenden Lösungen auch ohne komplizierten Apparat zu sichern, wurde die Prüfung der Reaktion in Gläschen mit planem Glasboden von genau gleichem Durchmesser vorgenommen, das Licht von einer ebenen Fläche reflektiert, von einem Spiegel durch die Lösungen geworfen und Seitenlicht wenn nötig durch Schutzröhren abgeblendet.

Die Farbenangabe bezieht sich daher immer auf durchfallendes Licht. Die Menge Flüssigkeit war immer die gleiche, 10 ccm. Von den Indikatorlösungen, die möglichst genau $^1/_{100}$ Mol. Indikator[1] im Liter enthielten, wurden genau 0,1 ccm zu den 10 ccm hinzugefügt, so daß der Indikator in der Versuchslösung einer Zehntausendstel-Normallösung entsprach.

Statt der oben angegebenen Reaktionsstufen, welche aus schwachen Elektrolyten, wenigstens in der Nähe des Neutralpunktes, hergestellt sind, wurden ähnliche Versuchsreihen mit Lösungen angestellt, welche für alle 15 Stufen nur starke Elektrolyte, nur HCl und KOH, enthielten. Die Resultate der Färbungen waren den mitgeteilten so ähnlich, daß Verfasser von einer Wiedergabe der Farben Abstand nehmen zu können glaubt. Immerhin war eine völlige Identität der Färbungen mit starken und schwachen Elektrolyten bei gleichem H·-Gehalt nicht in allen Fällen zu erzielen und auch nicht zu erwarten.

Man erhält stets korrekte Resultate, wenn man zur Prüfung von Lösungen mit einem H·-Gehalt kleiner als 1×10^{-7} Indikatorbasen verwendet, dagegen Indikatorsäuren für die Lösungen mit einem H·-Gehalt größer als 1×10^{-7}.

Neutralrot ist eine Indikatorbase, welche selbst durch Anilin aus ihren Salzen abgeschieden wird, und deshalb selbst sehr geringe Abweichung

[1] Von einigen Indikatoren (Lackmus) ist das Molekurgewicht nicht bekannt, es wurde dann auf 300 geschätzt.

basischer Lösungen vom Neutralpunkt mit Sicherheit erkennen läßt. Für die Erkennung schwach saurer und stark saurer Reaktion stehen uns eine ganze Reihe von Indikatorsäuren zur Verfügung. Die Reihe der bisher geprüften Indikatoren zeigt insofern eine Lücke, als es erwünscht wäre, noch eine ganze Stufenreihe basischer Indikatoren mit zunehmender Größe der Dissoziationskonstanten kennen zu lernen. Bei Prüfung saurer Lösungen zeigen Indikatorsäuren stets die gleiche Färbung bei gleichem H'-Gehalt unabhängig von der Stärke des Elektrolyten, von welchen der H·-Gehalt der Lösung erzeugt wird; bei Prüfung alkalischer Lösungen gilt dasselbe von Indikatorbasen. Prüft man dagegen in der Nähe des Neutralpunktes schwach saure Lösungen mit Indikatorbasen oder schwach basische mit Indikatorsäuren, so ist die Färbung durch Salzbildung von der Stärke des salzbildenden Elektrolyten abhängig.

Illustriert wird diese Überlegung durch die Differenzen der Färbungen von Lösungen mit gleichem H'-Gehalt, namentlich bei $1 \times 10^{-7} H^+$ (also neutrale Lösungen) je nach dem Zustandekommen der Neutralität.

Setzt man zu Leitfähigkeitswasser Indikatorlösungen, so müssen alle Indikatorsäuren die Farbe saurer Lösungen zeigen, da keine Base zur Salzbildung vorhanden ist, während alle Indikatorbasen und Indikatorsalze die Farbe basischer Lösungen aufweisen. Bei Anwesenheit schwacher Elektrolyte in neutralen Lösungen wird die Färbung das Resultat des Kampfes zwischen Indikator und Elektrolyt darstellen, wobei es wiederum nicht ganz gleichgültig ist, ob nur schwache oder starke und schwache Elektrolyte gleichzeitig anwesend sind.

Neutrale Lösungen mit einem H·-Gehalt bei 24° von 1×10^{-7} wurden aus folgenden Elektrolyten hergestellt[1]:

Stufe VII.

a) Leitfähigkeitswasser ohne Zusatz,

b) 0,01 n HCl, geschüttelt mit Überschuß von Pseudocumidin[2] $k = 1,7 \times 10^{-9}$ nach wochenlangem Stehen vom Überschuß abfiltriert.

c) 0,01 n. KOH neutralisiert durch Überschuß von Phenol $k = 1,3 \times 10^{-10}$.

d) Leitfähigkeitswasser, geschüttelt mit Überschuß von Borsäure und Überschuß von Anilin. Vom ungelösten abfiltriert.

Die Resultate der Färbung zeigt die umstehende Tabelle.

Die Tabelle zeigt die Verschiedenheit der Färbung von Lösungen mit möglichst gleichem H·-Gehalt auf das deutlichste.

Wenn auch nicht geleugnet werden kann, daß die bisher notwendige Orientierung über die Anwesenheit schwacher Elektrolyte vor der definitiven

[1] Es wurde angenommen, das in H·- oder OH'-reichem Wasser von den schwachen Elektrolyten stets so viel in Lösung geht, daß der Neutralpunkt mit genügender Genauigkeit erreicht wird, unabhängig von der Löslichkeit in neutralem Wasser.

[2] Siehe Abegg. l. c. S. 37.

Reaktionsprüfung mit Indikatoren als ein Nachteil dieser Methode angesehen werden muß, so bietet andererseits das Verhalten einer Lösung gegen Indikatoren umgekehrt ein vorzügliches Hilfsmittel, um uns über deren Zusammensetzung ohne chemische Analyse in den verschiedensten Punkten durch einfachen Indikatorzusatz zu orientieren.

Durch einen einfachen Kunstgriff, den ich meinem ehemaligen Schüler, Herrn VON SZILY verdanke, gelingt es, die Schwierigkeiten der Bereitung von Lösungen mit genau definiertem $H^{\cdot}$-Gehalt in der Nähe des Neutralpunktes zu umgehen und sich Lösungen herzustellen, welche starke und schwache Elektrolyte in ähnlichen Mengenverhältnissen gemischt enthalten,

Indikator	Stufe a	Stufe b	Stufe c	Stufe d
1. POIRRIERS Blau	zyanblau	zyanblau	zyanblau	zyanblau
2. α-Naphtolbenzoin	bräunlichgelb	braungelb	hellgelblich	braungelb
3. Phenolphtalein	farblos	farblos	farblos, rosa b. Überschuß	farblos Niederschlag
4. Tropäolin 000	orange	rotorange	rotorange	rotorange
5 Neutralrot	rosenrot	rosenrot	rosenrot	rosenrot
6. Rosolsäure	braungelb	gelb Stich rosa	rosa	braungelb Stich rosa
7. p-Nitrophenol	fast farblos	farblos	grünlich-gelb	hellgelblich
8. Lackmus	rosaviolett	rosa	blau Stich violett	rosa Stich violett
9. Gallein	fleischrot	fleischrot	violettrot	rosenrot
10. Sulfalizarinsaures Natron	hellgelb	hellgelb	rosenrot	gelb
11. Lackmoid[1]	violett	blauviolett	blau	blau Stich violett
12. Kongo	scharlachrot	scharlach	scharlach	scharlach
13. Methylorange	orange	orange	orange	orange
14. Methylviolett	violett	violett	violett	violett

[1] Schlechtes Präparat.

wie die tierischen Flüssigkeiten, für deren Reaktionsbestimmung die Prüfung mit Indikatoren bereits eine große Wichtigkeit erlangt hat[1].

Bereitet man sich eine $\frac{n}{10}$ Lösung von NaH_2PO_4 und eine $\frac{n}{10}$ Lösung von Na_2HPO_4 und mischt diese in aufsteigend geordneten Verhältnissen, so kann man sich eine stets leicht reproduzierbare Skala von Reaktionsstufen herstellen, welche von einer schwach sauren Lösung durch den Neutralpunkt zu einer schwach alkalischen Lösung führen.

Eine $\frac{n}{10}$ Lösung von NaH_2PO_4 reagiert sauer durch Abdissoziieren des zweiten $H^{\cdot}$-Jons der Phosphorsäure, wobei der $H^{\cdot}$-Gehalt durch gleichzeitige alkalische Hydrolyse von PO_4''' zu HPO_4'' zurückgedrängt wird.

Eine $\frac{n}{10}$ Lösung von Na_2HPO_4 reagiert durch Hydrolyse schwach alkalisch.

Herr von Szily stellte folgende Lösungen her, deren Reaktionen mit verschiedenen Indikatoren in der folgenden Tabelle wiedergegeben sind.

Indikator 0,1 ccm einer 0,01 n. Lösung	Lösung I (10) ccm a (0) b	Lösung II (8) ccm a (2) b	Lösung III (6) ccm a (4) b	Lösung IV (4) ccm a (6) b	Lösung V (2) ccm a (8) a	Lösung VI (10) ccm b (0) a
1. Lackmus	rosa	rosaviolett	violett	blau-violett	violett-blau	blau
2. Gallein	rosa	violettrot	violettrot	violettrot	violettrot	violettrot
3. Sulfalizarinsaures Natron	hellgelb	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa
4. Phenolphtalein. . .	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos
5. Rosolsäure	bräunlich-gelb	gelb Stich rosa	gelb Stich rosa	gelbrosa	rosa	rosa
6. p-Nitrophenol . . .	farblos	hell-gelblich	hellgelb	hellgelb	gelbgrün	gelbgrün
7. Kongo	violett	scharlach	scharlach	scharlach	scharlach	scharlach
8. Neutralrot	himbeer-rot	rosenrot	rosenrot	rosenrot	gelblich-rot	orange Niederschlag
9. Tropäolin	bräunlich-orange	rötlich-orange	rötlich-orange	rötlich-orange	rötlich-orange	rosenrot
10. Lackmoid	violettrosa	violett-blau	violett-blau	violett-blau	Stich blau violett	blau
11. Methylorange . . .	rotorange	orange	orange	orange	orange	orange

[1] Es gelang mit Hilfe der Indikatoren festzustellen, daß die Mehrzahl der Körperflüssigkeiten der Menschen und Säugetiere fast absolut neutrale Flüssigkeiten darstellen, während sie früher für stark alkalisch gehalten wurden. Milch, Galle, Darminhalt, Blutserum, Speichel und Sperma sind fast absolut neutral. Vergl. diese Zeitschr. 9. 673 (1903)

Es wurden nur solche Indikatoren gewählt, welche eine Farbenänderung in den zwei Hauptlösungen zeigen, also nur schwache Indikatorensäuren resp. -basen.

Lösung a: $\frac{n}{10}$ $Na_2\,HPO_4$.

Lösung b: $\frac{n}{10}$ $NaH_2\,PO_4$.

Nach Ausweis der Haupttabelle besitzt Lösung a einen H'-Gehalt von rund 5×10^{-5} H˙, wie die Reaktion auf Methylorange und Kongo beweist. In Übereinstimmung damit fand Herr Salm in meinem Laboratorium die H˙-Konzentration zu 5×410^{-5} H˙ mit Palladiumelektroden nach Fraenckel gemessen. Die Reaktion der Lösung (b) ergibt sich nach Ausweis der Indikatoren (Neutralrot) zu etwa 1×10^{-9} H˙ bei 24°, die Gaskettenmessungen ergaben ungefähr 1×310^{-9} H˙. Für die Zwischenstufen sollen die Gaskettenmessungen noch fortgesetzt werden, aus dem Stärkeverhältnis können wir schließen, daß Lösung V annähernd neutral, $C_H = 1 \times 10^{-7}$, reagieren wird, und tatsächlich reagieren die tierischen Flüssigkeiten mit wenigen Ausnahmen wie Stufe V. Durch obigen Kunstgriff des Herrn von Szily ist die Bereitung von genau definierten Lösungen, deren Gehalt an H˙-Jon das Ergebnis der Massenwirkung zwischen starken und schwachen Elektrolyten ist, eine leichte Aufgabe, und es eignen sich die obigen Lösungen ganz besonders gut zur Bestimmung der wahren Reaktion tierischer Flüssigkeiten.

Bei den tierischen Flüssigkeiten beruht das Zustandekommen der Neutralität, wie bei Lösung V, auf der Neutralisation von starkem Alkali durch einen Überschuß von schwacher Säure.

Eine große Reihe von Aufgaben harren auf dem Gebiete der Indikatorenkunde noch der Erledigung. Es kann vorausgesehen werden, daß die Indikatoren, in ganz anderer Weise wie bisher geschehen, sowohl für die Bestimmung des H˙-Gehaltes einer Lösung, wie auch der Bestimmung der Dissoziationskonstante schwacher Elektrolyte Verwendung finden werden. Bisher ist allerdings die Dissoziationskonstante der Indikatoren selber in den meisten Fällen noch unbekannt. Für p-Nitrophenol fand ich bei Abegg[1] die Angabe, daß seine Dissoziationskonstante $1{,}2 \times 10^{-7}$ beträgt. Die Messung der absoluten Reaktion mit Gasketten leidet noch an dem Übelstand, daß ein komplizierter Apparat notwendig ist und die Messungen erst nach längerem Durchleiten von Wasserstoff konstante Werte ergeben, auch stimmen die Messungen mit Platin- und Palladiumelektroden nach Fraenckel durchaus nicht immer in ihrem Ergebnis überein, so daß eine ganze Reihe von Messungen notwendig wird. Durch Verwendung hohler, mit Wasserstoff dauernd gefüllter Palladiumelektroden werden sich die Schwierigkeiten der Messung der Reaktion mit Gasketten in kohlensäurehaltigen Medien voraussichtlich überwinden lassen. Bei Anwesenheit

[1] l. c. S. 37 u. 67.

kohlensaurer Salze würde durch Wasserstoffleitung CO_2 entfernt und der $H^{\cdot}$-Gehalt in unkontrollierbarer Weise verändert werden. Frühere, von HÖBER in kohlensäurehaltigen Medien ausgeführte Messungen der Reaktion durch Gasketten hatten durch CO_2-Fortführung Werte sogar von falscher Größenordnung ergeben.

Die Indikatoren erlauben bei Injektion in lebende Tiere die Bestimmung der Reaktion der tierischen Flüssigkeiten, wie Verfasser früher bereits nachwies, ohne jede Schädigung der Lebewesen und ohne jede merkliche Gleichgewichtsverschiebung.

(Eingegangen: 14. Januar.)

Über die Reaktion des Blutserums der Wirbeltiere und die Reaktion der lebendigen Substanz im allgemeinen[1].

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Der Redaktion der *„Zeitschrift für allgemeine Physiologie“* zugegangen am 1. Dezbr. 1903.)

Teil II[2].

Aufmerksam geworden auf die Unwahrscheinlichkeit einer merklich alkalischen Reaktion des Blutserums der Wirbeltiere durch die Farbenreaktion der kohlensäureempfindlichen Indikatoren, hatte der Verfasser festgestellt, daß Serum keine der für alkalische Lösungen charakteristischen chemischen Reaktionen erkennen läßt. Serum fällt weder die Hydroxyde der Schwermetalle, noch beschleunigt es bei Abwesenheit von Oxydasen die Oxydation verbrennlicher Substanzen, es verseift weder Fette, noch hält es heim Erhitzen die Eiweißkörper in Lösung. Serum konserviert das in alkalischer Lösung bei Körpertemperatur labile Hämoglobin, es verhält sich inaktiv bei Fermentabwesenheit gegen die roten Blutscheiben, die in alkalischen Lösungen rasch zerstört werden, und gegen solche Fermente, welche nur in neutralen oder spurenweise sauren Lösungen sich wirksam erhalten. Der Verfasser bezeichnete die Fähigkeit des Blutserums, in neutraler Lösung durch Fermente diejenigen Reaktionen zu beschleunigen, welche in alkalischen Medien durch OH-Jonen beschleunigt werden, als Pseudoalkaleszenz. Eine Lösung, die Pseudoalkaleszenz besitzt, zeigt die chemischen Umwandlungen einer alkalischen Lösung nur in unerhitztem Zustande, erweist sich aber nach Abtötung der Fermente als völlig neutral, während wirklich alkalische Lösungen durch Erwärmen auf 60° in ihrer Wirksamkeit nicht beeinträchtigt werden. Durch die Anwesenheit der verschiedensten Fermente in seinen Zellsäften und Körperflüssigkeiten wird der Organismus in den Stand gesetzt, zugleich die chemischen Reaktionen saurer und alkalischer Lösungen aufzuweisen und die Schnelligkeit der Synthesen, Verbrennungen und Spaltungen auf das feinste zu regulieren.

Da jede gröbere Abweichung vom Neutralpunkte das Leben der Wirbeltiere gefährden würde, besitzt der Organismus auch Regulierungsvorrichtungen, um Schwankungen in der Reaktion der Körpersäfte zu verhindern oder abzuschwächen. Der Verfasser machte in früheren Arbeiten bereits darauf aufmerksam, welcher chemische Aufwand dazu nötig ist, um Blut-

[1] Der Inhalt der Abhandlung wurde vorgetragen auf der Naturforscherversammlung zu Kassel am 25. September 1903.

[2] Teil I siehe *diese Zeitschrift*, Bd. I, 1901, p. 56 ff.

serum ausgesprochen sauer oder ausgesprochen alkalisch zu machen. Das Blutserum besitzt eine für den Organismus hochwichtige Resistenz gegen Reaktionsverschiebung[1]. Die fast absolute Neutralität des Blutserums wurde zuerst von FRAENCKEL[2] durch Gaskettenmessungen mit Hilfe von Palladiumelektroden bestätigt, dann von FARKAS durch Messungen mit Platinelektroden; auch HÖBER[3] konnte sich nach Vermeidung von Versuchsfehlern, die in seinen ersten Messungen bis 5000% der Messungsgröße erreicht hatten, von der fast absoluten Neutralität des Blutserums überzeugen. Eine ganz besondere Wichtigkeit erlangt die Kenntnis von der Neutralität von Körpermedien für unsere Auffassung von der Verbrennung innerhalb der Organismen. Eiweißstoffe, Kohlenhydrate und Fette sowie die Spaltungsprodukte dieser Substanzen oxydieren sich bei Gegenwart von Sauerstoff und Hydroxylionen in voraussichtlich ganz ähnlicher Weise wie im Organismus bei fast absolut neutraler Reaktion unter Wirkung der Oxydasen, d. h. von Fermenten. Ohne die Anwesenheit der Jonen des Wassers ist eine Oxydation oder Verbrennung gänzlich ausgeschlossen. Wasserstoff und Kohlenstoff verbinden sich nicht mit Sauerstoff bei Abwesenheit des Wassers. Die Verbrennung des Wasserstoffes erfolgt nur nach der Jonenformel $H^+ + OH^- = H_2O$, die des Kohlenstoffes vermutlich nach der Jonenformel

$$\overset{+}{\underset{+}{C}}\begin{smallmatrix}+\\+\end{smallmatrix} + 4(OH^-) = C\begin{smallmatrix}-HO\\-HO\\-HO\\-HO\end{smallmatrix} = CO_4H_4 = CO_2 + 2H_2O.$$

Kohlenstoff zeigt dem Wasserstoff gegenüber nur 4 negative Valenzen. Nach der Theorie von ABEGG[4] muß Kohlenstoff aber ebenfalls 4 positive Kontravalenzen aufweisen, welche bei der Aufstellung der Verbrennungsformel benutzt wurden. Die tatsächlich beobachtete Schwierigkeit der Verbrennung von reinem Kohlenstoff kann unmittelbar aus der Formel abgelesen werden, ebenso die tatsächliche Unmöglichkeit der Verbrennung

---

[1] Über die Messung dieser Resistenz siehe FRIEDENTHAL, *Verh. d. Physiol. Ges. zu Berlin.* 8. Mai 1903.

[2] P. FRAENCKEL, Eine neue Methode zur Bestimmung der Reaktion des Blutes. *Pflügers Archiv.* Bd. 96. 1903. S. 601.

[3] HÖBER, Über die Hydroxylionen des Blutes. *Pflügers Archiv.* Bd. 99. S. 572. Aus der in dieser Arbeit enthaltenen Antikritik meiner Ausführungen geht hervor, daß HÖBER meine Einwände gegen seine Berechnungen auch jetzt noch nicht verstanden hat. Er hält durch die Annahme einer Verwechslung von Dissoziationsgrad und Dissoziationskonstante meinerseits die Einwände für widerlegt. HÖBER entschuldigt gütigst die angebliche Verwechslung, weil diese ein bei Anfängern beliebter Fehler ist. Aus den weiteren Ausführungen von HÖBER (S. 583) geht hervor, daß von allen Beweisen in meinen früheren Arbeiten für die Notwendigkeit der Neutralität des Blutserums ihm nur der negative Ausfall der Phenolphtaleinproben klar geworden ist. HÖBER irrt auch darin, daß er S. 586 die FRAENCKELsche Methode für ungeeignet hält, den Einfluß der Kohlensäure auf die Reaktion des Serums zu messen.

[4] R. ABEGG, Versuch einer Theorie der Valenz und der Molekularverbindungen. *Videnskabsselskabets Skrifter.* Christiania 1902.

in absolut trockenem Sauerstoff. Wasserstoff kann in trockenem Sauerstoff wegen des Fehlens der OH-Jonen ebensowenig verbrennen. Die Messung des Gehaltes der Körperflüssigkeiten an H+- und OH−-Jonen erscheint nach obigen Ausführungen unumgängliche Voraussetzung für die Inangriffnahme des Studiums der Verbrennungen innerhalb der Organismen.

Eine Reihe von Methoden zur Messung der H+- und OH−Jonen stellt bereits die physikalische Chemie zur Verfügung, aber nicht alle sind zur Prüfung der Reaktion tierischer Flüssigkeiten geeignet[1].

Ich nenne hier nur die Messung der Esterverseifungsgeschwindigkeit, der Birotation von Zuckerarten und vor allem die direkte Messung des H·-Jonengehaltes mit Gasketten, sei es mit Platin-, sei es mit Palladiumelektroden. Keine dieser Methoden gestattet, ohne erheblichen Aufwand an Zeit und Apparaten die Reaktion einer Lösung sofort in absolutem Maße zu bestimmen. Mit Hilfe der Indikatoren gelingt es, den H·-Jonengehalt einer Lösung mit recht erheblicher Genauigkeit ohne merkliche Gleichgewichtsverschiebung zu bestimmen, wenn wir nicht einen einzelnen Indikator, sondern eine ganze Reihe von Indikatoren zur Verfügung haben, und die verschiedene Größe der Dissoziationskonstanten der als Indikatoren benutzten Stoffe, seien diese nun Basen oder Säuren, uns zunutze machen. In früheren Arbeiten[2] habe ich bereits darauf hingewiesen, daß die Dissoziationskonstanten der Indikatoren maßgebend sind für die Verwendung dieser Stoffe zur Erkennung der wahren Reaktion (d. h. des H·-Jonengehaltes) einer Flüssigkeit, ebenso wie diese Konstante nach der OSTWALDschen Theorie der Indikatoren maßgebend ist für deren Verwendung für Titrationen. Während der Fertigstellung dieser Arbeit teilte FRAENCKEL[3] einige von SALESSKY im NERNSTschen Laboratorium angestellte Versuche mit, in welchen der Umschlag von Lackmus und Phenolphtalein durch Gaskettenmessung in absolutem Maße festgelegt wurde. Einigermaßen stimmen die von SALESSKY erhaltenen Zahlen mit denen des Verfassers überein, doch ist leider eine genaue Vergleichung wegen Fehlens einer Angabe über die Indikatorkonzentration nicht möglich. Bei Anwesenheit schwacher Elektrolyte hängt die resultierende Färbung der Lösung durch Indikatoren von der benutzten Indikatormenge ab, namentlich bei Bestimmung der Reaktion tierischer Flüssigkeiten, in welcher sich extrem schwache Säuren (Kohlensäure und Eiweiß) und Indikator in starkes Alkali

[1] Die Methode der Messung des H+-Jonengehaltes mit Hilfe der Indikatoren wurde in der Zeitschrift für Elektrochemie, Bd. 10, No. 8, beschrieben, doch mögen die dort gemachten Angaben noch einmal in erweiterter Form hier ihren Abdruck finden, zumal inzwischen die Feststellung der Reaktion von Natriumphosphatlösungen durch Gasketten beendigt wurde.

[2] *Engelmanns Archiv.* 1903. S. 397. Auch *Verh. d. Physikal. Ges. zu Berlin.* 1902/03. 8. Mai 1903.

[3] Eine neue Methode zur Bestimmung der Reaktion des Blutes. *Pflügers Archiv.* Bd. 96. 1903. S. 620.

teilen. Wie im folgenden noch weiter ausgeführt werden soll, gibt die Methode der Färbung einer Lösung durch Indikatoren nur dann ganz genauen Aufschluß über den absoluten Gehalt an H·-Jonen, wenn wir über die Art der Zusammensetzung der Lösung in bezug auf Anwesenheit schwacher Elektrolyte bereits im Groben orientiert sind.

Prüft man die Reaktion der tierischen Flüssigkeiten mit Hilfe von Gasketten und mit Hilfe der Indikatoren, so erhält man sehr befriedigende Übereinstimmung. Blutserum, Darminhalt, Speichel, Lymphe, Sperma, Galle, Milch und Harn bei Pflanzennahrung zeigen einen H^+-Jonengehalt, welcher der Neutralität naheliegt. Ohne Anwesenheit von Fermenten gehen also in diesen Flüssigkeiten alle durch OH-Jonen beschleunigten Reaktionen, die für alkalische Lösungen charakteristisch sind, nicht mit merklicher Geschwindigkeit vor sich. Bei einer Reaktion des Blutserums von 8 bis 4×10^{-8} H^+-Jonen würde die Umwandlung eines einzigen Grammoleküls Diazetonalkohol viele Jahre in Anspruch nehmen. Bei Messung der Reaktion tierischer Flüssigkeiten spielt der Kohlensäuregehalt, wie leicht ersichtlich, eine so maßgebende Rolle, daß Messungen an Flüssigkeiten nach Herausnahme aus dem Organismus leicht einen allzu geringen Gehalt an H^+-Jonen ergeben werden. Die Indikatoren erlauben nun bei durchsichtigen Tieren, wenn die Farbstoffe in neutralen indifferenten Flüssigkeiten gelöst werden, eine Beobachtung der Reaktion innerhalb der lebenden, anscheinend ungeschädigten Organismen. Der Verfasser injizierte Indikatorenlösungen in Flußkrebse, Medusen, durchsichtige Fische und in Amphibien und konnte feststellen, daß die Reaktion der Körperflüssigkeiten aller dieser Tiere eine annähernd neutrale sein muß.

Es mag von Interesse erscheinen, daß die Reaktion aller dieser Tiere genau die gleiche ist wie die des Wassers in ihrer Umgebung. Wasserleitungswasser, Quellwasser, Brunenwasser, Meerwasser, und das Wasser der Seen ist stets annähernd neutral. Alle sogenannten alkalischen Wasser, die der Verfasser untersuchte, reagierten sauer durch Überschuß an Kohlensäure, es muß sogar fraglich erscheinen, ob merklich alkalische Reaktion in den natürlichen Wassern vorkommt. Die Schwankungen der Reaktion in den Körperflüssigkeiten der Tiere nach der alkalischen Seite fallen ganz bedeutend schwächer aus als die Schwankungen nach der sauren Seite. Während der Magensaft des Hundes einen Säuregehalt aufweist, der dem einer Lösung mit 0,2 g H^+-Jonen im Liter gleichkommt, und der Verdauungssaft einer Schnecke, Dolium Galea, noch zehnmal stärker sauer reagieren soll, ist bisher keine tierische Flüssigkeit bekannt, deren H^+-Jonengehalt im Liter geringer gefunden wäre als 1×10^{-10} g H^+. Das Pankreassekret des Hundes, eine der am stärksten alkalisch reagierenden Körperflüssigkeiten, zeigt $H^+ = 5 \times 10^{-9}$. Vergleichen wir beim Hunde die Abweichungen vom Magensaft und von Pankreassekret vom Neutralpunkt, so finden wir den Magensaft 10000 mal stärker sauer als das Pankreassekret alkalisch.

Farben bei Anwesenheit schwacher Elektrolyte.

Indikator	2 N.	N. H+	I 1×10^{-1}	II 1×10^{-2}	III 1×10^{-3}	IV 1×10^{-4}	V 1×10^{-5}	VI 1×10^{-6}	VII 1×10^{-7}
1. Alizaringrün	lila	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
2. Tropäolin	rot	rot	rot	rot	rot	rotorange	orange	orange	orange
3. Neutralrot	blau	violett	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
4. Methylviolett	gelb	grün	grünblau	blau	violett	violett	violett	violett	violett
5. Methylorange	rot	rot	rot	rot	rot	rotorange	orange	orange	orange
6. Kongo	blau	blau	blau	blau	blau	violett	rot	rot	rot
7. Lackmoid	rot	rot	rot	rosa	rosa	rosa	violett	violettblau	blau
8. Lackmus	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa	violettrosa	blauviolett
9. Alizarin	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	orange	orange
10. Gallein	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelbrosa	rot	violettrot	violettrot
11. Rosolsäure	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelbrosa	rosa
12. p-Nitrophenol . . .	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	grünlich-gelb	grüngelb
13. Zyanin	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	hellblau
14. Phenolphtalein . . .	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos
15. α-Naphtholbenzoin . .	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb
16. Poirriers Blau . . .	blau	blau	blau	blau	blau	blau	blau	blau	blau
17. Na-Sulfalizarin . . .	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	rosa	rosa

Farben bei Anwesenheit schwacher Elektrolyte.

Indikator	VIII 1×10^{-8}	IX 1×10^{-9}	X 1×10^{-10}	XI 1×10^{-11}	XII 1×10^{-12}	XIII 1×10^{-13}	XIV 1×10^{-14}	XV 5×10^{-15}
1. Alizaringrün	gelbrosa	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	grün	grün
2. Tropäolin	orange	rotorange	rot	rot	rot	rot	rot	rot
3. Neutralrot	orange	orange	orange	orange	orange	orange	orange	orange
4. Methylviolett	violett	violett	violett	violett	violett	violett	violett	farblos
5. Methylorange	orange	orange	orange	orange	orange	orange	orange	orange
6. Kongo	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
7. Lackmoid	blau	blau	blau	blau	blau	blau	blau	blau
8. Lackmus	blau	blau	blau	blau	blau	blau	blau	blau
9. Alizarin	gelbrosa	rosa	rot	rot	rot	rot	violett	Niederschlag
10. Gallein	violettrot	violettrot	violettrot	violett	violett	violett	blauviolett	blau
11. Rosolsäure	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa	rosa
12. p-Nitrophenol . . .	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb
13. Zyanin	blau	violett	violett	violett	violett	violett	violett	violett
14. Phenolphtalein . . .	fast farblos	rosa	rot	rot	rot	rot	rot, dann farblos	farblos
15. α-Naphtholbenzoin . .	gelb	gelb	grünlich-gelb	gelbgrün	grün	grün	grün	grün
16. Poirriers Blau . . .	blau	blau	blau	blau	violett	rosa	rosa	rosa
17. Na-Sulfalizarin . . .	rosa	rosa	violett	violett	violett	violett	violett	violett

Die Prüfung des Magensaftes der Tiere mit Indikatoren in absolutem Maße wirft auch Licht auf die den Medizinern geläufige Prüfung auf sogenannte freie Salzsäure. Durch den Umschlag gewisser Indikatoren wird ein ganz bestimmter H^+-Jonengehalt einer Lösung angezeigt, unabhängig davon, von welchen Säuren das H^+-Jon abdissoziiert. Da Leitfähigkeitsmessungen ergeben, daß die H^+-ionreichste Essigsäure (nämlich eine solche von 20%) nur einen H^+-Jonengehalt von $4 \times 10^{+3}$ H^+ aufweist, so wird ein größerer H^+-Jonengehalt mit Wahrscheinlichkeit von der Anwesenheit von Mineralsäuren herrühren, da organische Säuren, welche eine größere Dissoziationskonstante besitzen als Essigsäure, in so erheblichen Mengen im Organismus wohl selten sich finden. Ein 20%ige Milchsäurelösung würde allerdings bedeutend stärker sauer reagieren als eine gleichprozentige Essigsäure, doch werden solche Milchsäuremengen im Mageninhalte der Organismen schwerlich angetroffen. Methylviolett als Indikator zeigt erst in einer 0,01 Normalsäurelösung zyanblaue Farbe, die also bei Abwesenheit von Mineralsäuren in tierischen Flüssigkeiten nicht zur Beobachtung kommen wird, eine 0,001 Normalsalzsäure aber wird von Methylviolett ebenso violett gefärbt wie jede schwache organische Säurelösung.

Nur der Gehalt an H^+-Jonen, nicht die Art der Säure wird durch Methylviolett angezeigt, und das Gleiche gilt von allen Indikatoren, welche zum Nachweis freier Mineralsäuren benutzt werden.

Zu Täuschungen kann die Methode der quantitativen Reaktionsbestimmung mit Indikatoren nur dort Veranlassung geben, wo sich spezielle gefärbte Verbindungen mit dem Indikator bilden (komplexe Jonen), unabhängig von dem H^+-Jonengehalt der Lösung. Das ist bei den gebräuchlichen Indikatoren in wässeriger Lösung meist nicht der Fall, aber es soll doch auf solche Möglichkeit des Irrtums hingewiesen werden. Das öfter als Indikator verwendete Hämotaxolin färbt sich durch Spuren von Schwermetallen tiefblau, teilweise unabhängig von der Reaktion der Lösung, Curcuma soll mit borsauren Salzen eigenartig gefärbte Verbindungen bilden.

Ganz unrichtig wäre es, Färbungen fester Substanzen durch Indikatoren auf die Reaktion dieser Teile zu beziehen. **Der Begriff der Reaktion ist nur anwendbar auf Flüssigkeiten**, nicht aber auf Gemenge von festen Substanzen und Flüssigkeiten, noch auf irgendwelche festen Substanzen allein. Die Rotfärbung von Granula innerhalb des Protoplasmas mit Neutralrot weist nicht auf eine saure Reaktion des Protoplasmas hin, ebensowenig wie die Färbung der Knochensubstanz mit Alizarin irgend etwas über die Reaktion dieser Teile aussagt.

Fassen wir mit BÜTSCHLI das Protoplasma auf als ein Wabenwerk, bei welchem fettartige Substanzen in dünnen Lamellen rundliche Hohlräume, die mit den verschiedensten Substanzen gefüllt sind, umgeben, so können wir von der Reaktion eines solchen Gebildes, d. h. von seinem H^+- oder OH^--Jonengehalt überhaupt nicht reden, ebensowenig wie wir von dem

festen oder flüssigen Aggregatzustande eines Schaumes oder Wabenwerkes reden können. Alle physikalischen Größen, wie Aggregatzustand, Temperatur, Reaktion, beziehen sich nur auf homogen erfüllte Raumteile. Die im obigen beschriebenen Versuche beziehen sich daher auf die Bestimmung der Reaktion in reinen Flüssigkeiten, unabhängig von der Farbe der ungelösten Bestandteile, wie rote Blutkörperchen oder Spermatozoen. Unabhängig davon, ob man die Färbungen als feste Lösungen oder als ätherartige chemische Bindungen auffaßt, verhindert eine spezielle chemische Verwandtschaft zu einem der gelösten Bestandteile die Verwendung eines Farbstoffes als Indikator. Veranlassen wir Pflanzen- oder Tierzellen zur Aufnahme von Fett, welches mit Alkanna rot gefärbt ist, so beweist die bleibende Rotfärbung der feinen Fetttröpfchen nichts für eine saure Reaktion im Innern des lebenden Protoplasmas, da fettsäurehaltige Fetttröpfchen durch Alkanna selbst in alkalischen, durch Alkanna blau gefärbten Lösungen einen Teil ihres roten Farbstoffes beibehalten. Engelmann beobachtete die Rotfärbung von Lackmuskörnchen im Innern der Leibessubstanz von Protozoen. Wir können nicht entscheiden, ob in diesem Falle eine Ausscheidung eines sauren Verdauungssaftes um die gefressenen Fremdkörper stattgefunden hat, oder ob die Flüssigkeiten im Innern des Protoplasten stets eine saure Reaktion aufweisen. Nur durch indirekten Schluß können wir mit einiger Sicherheit behaupten, daß alkalische Reaktion des Protoplasmas (d. h. wie wir oben gesehen haben, der in ihm enthaltenen Flüssigkeiten) ausgeschlossen ist; erstens wegen der Fähigkeit der Eiweißkörper, OH-Jonen zu binden und zu neutralisieren, und zweitens wegen der Wanderungsrichtung der Kohlensäure in jedem lebenden Tierorganismus nach außen. Die Reaktion der Zellenflüssigkeiten muß annähernd neutral oder spurenweise sauer sein, soweit man überhaupt von Reaktion inhomogener Teile reden will, da sonst die Kohlensäure aus den Zellen nicht schnell genug in die fast absolut neutralen Körperflüssigkeiten übertreten würde. Flüssigkeiten in Berührung mit Protoplasma nehmen ferner keinen merklichen OH-Jonengehalt an.

Da zwei so völlig voneinander unabhängige Methoden wie die Prüfung mit Indikatoren und die Prüfung mit Gasketten zu dem gleichen Resultate führen, darf man wohl die annähernde Neutralität der meisten Körperflüssigkeiten als eine gut gesicherte Tatsache ansehen, deren Bedeutung sich erst allmählich klarlegen wird, namentlich beim Studium der Verbrennung in der lebendigen Substanz. Eine lange Reihe von Untersuchungen wird noch erforderlich sein, ehe wir die Grenzen der Reaktionen im Tier- und Pflanzenreiche für festgelegt ansehen können. Im Innern des eiweißreichen Protoplasten müssen wir eine so starke Bindung von H^+- und OH^--Jonen annehmen, daß die Innehaltung der Zone annähernder Neutralität eine der wenigen Grundeigenschaften darstellt, welche allen Organismen gemeinsam ist.

Weitere Versuche über die Reaktion auf Blutsverwandtschaft.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(*Berliner klinisch-therap. Wochenschrift.* 1904. Nr. 12.)

Die Beurteilung der Zusammengehörigkeit verschiedener Formen von Organismen, Tieren und Pflanzen geschah bisher ausschließlich auf Grund morphologischer Charaktere. Die Formenähnlichkeit der fertig gebildeten Organismen sowie die Ähnlichkeit in der ontogenetischen Entwicklung unter Zuhilfenahme des von Haeckel aufgestellten und begründeten biogenetischen Grundgesetzes waren die einzigen Anhaltspunkte für eine vermutete Stammesverwandtschaft differenter Lebewesen. In neuerer Zeit hat man auch versucht, die Ähnlichkeit in der Lebensweise für die systematische Einteilung zu verwerten, ausgehend von der Beobachtung, daß bei frei lebenden Tieren die gesamte Lebenshaltung mit wenigen Ausnahmen noch langsamerem Wechsel unterworfen ist als gewisse morphologische Charaktere. Alle obengenannten Hilfsmittel tragen ein subjektives Moment in sich, so daß die wichtigsten stammesgeschichtlichen Fragen wegen der wechselnden Bewertung der verbindenden oder trennenden Merkmale keiner allgemein anerkannten Lösung entgegengeführt werden konnten.

In einer früheren Arbeit[1] versuchte Verfasser den Nachweis zu führen, daß chemische Ähnlichkeit des Blutes parallel läuft mit der Ähnlichkeit in der morphologischen Gestaltung, entsprechend der Tatsache, daß die chemische Zusammensetzung der Eizelle und des Spermatozoon maßgebend ist für die ganze spätere Gestaltung und Entwicklung. Die Tatsachen der Vererbung beruhen auf der Übertragung chemischer Moleküle, deren chemischer Bau in gleicher Weise für den Stoffwechselvorgang, welchen wir Leben nennen, maßgebend ist, wie die Zusammensetzung eines Reaktionsgemisches für den Ablauf der Reaktion. Wir werden einen ausgesprochenen Parallelismus erwarten dürfen zwischen chemischer und morphologischer Ähnlichkeit in dem Sinne, daß keine größere chemische Verwandtschaft wird aufgefunden werden können, als zwischen den identischen Stadien wirklich blutsverwandter Individuen besteht.

Die morphologische Ähnlichkeit der Nachkommen eines Organismus ist erst die Folge der stets vorhandenen Ähnlichkeit in der gesamten chemischen Zusammensetzung, welche nur bei wirklich stammverwandten Individuen

[1] H. Friedenthal: „Über einen experimentellen Nachweis von Blutsverwandtschaft." *Engelmanns Archiv.* 1900. S. 494.

gefunden wird. Vereinzelte chemische Analogien finden sich ebenso wie morphologische bei Angehörigen ganz differenter Organismenkreise, niemals aber ähnliche chemische Grundzusammensetzung.

Das biogenetische Grundgesetz setzt ebenfalls ein entsprechendes biologisch-chemisches Grundgesetz voraus, welches lautet: „Jeder Organismus macht im Laufe seiner Entwicklung Veränderungen in seiner chemischen Zusammensetzung durch, welche gewissen Stadien in der chemischen Zusammensetzung der Vorfahren entsprechen. Die chemische Ontogenese ist, wie die morphologische, eine abgekürzte Rekapitulation der Stammesgeschichte.“ Ein Einfluß auf die Vererbung ist deshalb bisher nicht gewonnen worden, weil man nicht versucht hat, Eizelle und Spermatozoon, die chemischen Träger der Vererbung, auf chemischem Wege zu beeinflussen. Es erscheint ganz aussichtslos, durch Verstümmelungen, also morphologische Veränderungen, welche den Chemismus der Geschlechtszellen ganz intakt lassen, einen Einfluß auf die Gestaltung der Nachkommen gewinnen zu wollen, wenn man annimmt, daß die Gestalt eine sekundäre Funktion der chemischen Zusammensetzung ist. Geht man von diesem Gesichtspunkt aus an die systematische Verwertung von morphologischen Charakteren, so wird vermutlich die Formähnlichkeit[1] der Samenzellen und Eizellen einen sicheren Beweis für wahre Stammesverwandtschaft abgeben. Bisher scheint aber die Vergleichung der Geschlechtszellen noch wenig bei systematischen Untersuchungen Verwendung gefunden zu haben.

Der Nachweis chemischer Ähnlichkeit zwischen nahe verwandten Säugetieren wurde zuerst mit Hilfe ausgedehnter Bluttransfusionen geführt, gestützt auf die Erfahrung, daß Blut fremder Tierarten bei rascher intravenöser Einführung giftig wirkt[2]. Größere Untersuchungsreihen zu systematischen Zwecken ließen sich aber erst ausführen, als die Auflösung der roten Blutkörperchen durch fremde Blutsera in Reagenzglasversuchen beobachtet werden konnte.

Das Ergebnis zahlreicher Versuchsreihen innerhalb der Säugetierordnung konnte vom Verfasser in dem Satze: „Gleiche Familie, gleiches Blut“ zusammengefaßt werden. Mit anderer Methodik wurde später von Nutall[3] in ausgedehnten Versuchsreihen die Blutsverwandtschaft der verschiedensten Tiere mit Hilfe der Bordetschen Fällungsreaktion geprüft. Injiziert man Kaninchenblutserum einer fremden Tierspezies zu wiederholten Malen, so tritt bei Hinzufügung von etwas Blut der betreffenden Spezies eine Fällung in dem Kaninchenserum ein, nicht aber bei Hinzufügung von Blut anderer, nicht

[1] Es mag hier darauf hingewiesen werden, daß unter Formähnlichkeit der Geschlechtszellen nicht etwa die Ähnlichkeit der äußeren Kontur, sondern die Ähnlichkeit der gesamten Struktur in allen Einzelheiten verstanden werden soll.

[2] Siehe auch Friedenthal und Lewandowsky. *Engelmanns Archiv.* 1899. S. 581.

[3] Nutall: The new biological test for blood in relation to zoological classification. *Proc. of the Royal Soc.* LXIX. p. 150. 1901.

verwandter Tierarten. Injizierte NUTALL einem Kaninchen Hundeserum, so gab das Kaninchenserum mit dem Blute acht verschiedener Arten von Caniden Fällung, nicht aber mit dem Blute irgendeiner anderen Tierart[1]. Für den Menschen hatten die Versuche des Verfassers ergeben, daß nur die anthropoiden Affen ausgesprochene Blutsverwandschaft zeigten, daß aber die niederen Affen eine sehr geringe Andeutung von Stammesverwandtschaft erkennen ließen. NUTALL fand bei geeignet vorbehandelten Kaninchen starke Reaktion mit dem Blute von Mensch und Menschenaffe, schwächere Reaktion mit dem Blute kynomorpher Affenarten, noch schwächere mit dem Blute platyrhiner Affen. UHLENHUT und WASSERMANN veröffentlichten fast gleichzeitig ihre Untersuchungen über die Fällungsreaktion im Serum von Kaninchen, die mit Menschenblutserum behandelt waren, GRÜNBAUM von solchen, die mit dem Blute anthropomorpher Affen vorbehandelt waren.

Weitere Versuche des Verfassers zeigten, daß die Verwandtschaft der anthropoiden Affen zu dem Menschen größer ist als die zu den niederen Affen, indem das Serum von Kaninchen, die mit Blutserum niederer Affenarten vorbehandelt waren, bei schwacher Vorbehandlung nur mit dem Blute niederer Affenarten Reaktion ergba, nicht aber mit dem Blute von Mensch oder anthropoiden Affen. Erst nach längerer Vorbehandlung ergab das Serum auch mit Menschenblut und dann auch mit dem Blut anthropomorpher Affen eine Reaktion. NUTALL war in seinen ausgedehnten Versuchsreihen bereits darauf aufmerksam geworden, daß die Reaktion sich nicht in allen Fällen als streng spezifisch erwies, sondern daß man durch fortgesetzte Injektion von Blutserum auch Sera erzeugen kann, welche mit den verschiedenen Blutarten eine Fällungsreaktion ergeben. So stellte NUTALL ein Schweineblutserum dar, welches nicht nur mit dem Blute von Schweinearten, sondern auch mit Menschenblut, Hundeblut, Mäuseblut, ja sogar mit dem Blute von Beuteltieren und Edentaten eine Fällung ergab. Nur bei kurzer Vorbehandlung wird ein streng spezifischer Charakter der Fällungsreaktion vorgetäuscht. NUTALL suchte durch volumetrische Messung der Niederschläge sich gegen Täuschungen durch allzu wirksame Antisera zu schützen, doch zeigten Versuche des Verfassers, daß man nicht in allen Fällen aus der Menge des Niederschlages auf den Grad der Verwandtschaft schließen kann. Verfasser beobachtete, daß in vielen Fällen die Reaktion nicht am stärksten eintrat mit dem Blute der Tierart, deren Serum bei den Injektionen verwendet war, sondern mit dem Blute nahe verwandter Arten. Blut von Menschenaffen gab öfter einen stärkeren Niederschlag im Kaninchenserum, wenn dieses mit Menschenblut vorbehandelt war, als Menschenblut selber Blut einer japanischen Tanzmaus gab einen bedeutend stärkeren Niederschlag als Blut von weißen Mäusen, trotzdem die Kaninchen mit dem Blute weißer Mäuse vorbehandelt waren. Außer diesen Abweichungen hatte

[1] Also auch hier das Resultat: „Gleiche Familie, identisches Blut."

Verfasser früher bereits individuelle Schwankungen gefunden, indem das Blut gewisser Menschen von Makakenblutserum gelöst wurde, Blut von anderen Individuen dagegen nicht oder bedeutend langsamer. Bei Verwendung der Hämolysinwirkung oder der Präzipitinwirkung von Blutserum zur Feststellung von Blutsverwandtschaft kann man also leicht Täuschungen unterliegen, wenn man sogenannte hochwertige Sera, das heißt sehr wirksame Sera, benützt. Wenn UHLENHUT vorschlägt, zu forensischen Zwecken möglichst hochwertige Sera zu verwenden, so kann dieser Vorschlag leicht zum Irrtum Veranlassung geben, indem Niederschläge nicht nur mit Menschenblut, sondern auch mit dem Blute der Haustiere entstehen. Der spezifische Charakter der Reaktion verliert sich umsomehr, je höher die Immunisierung durch immer wiederholte Einspritzungen getrieben wird.

Drei Wege stehen uns offen, um dem Vortäuschen einer Stammesverwandschaft durch allzu wirksame Sera sicher zu begegnen. Benützen wir den ersten Moment, wo die Verwandtschaftsreaktion sich zu zeigen beginnt, so können wir mit Sicherheit darauf rechnen, den spezifischen Charakter der Verwandtschaftsreaktion noch ausgesprochen zu finden. Steht uns nur ein bereits sehr wirksames Serum zur Verfügung, so können wir durch Verdünnen mit 1%iger Kochsalzlösung die Wirksamkeit vermindern, bis gerade noch mit dem Blute der Tierart, welche zur Vorbehandlung benützt worden war, eine Reaktion zu erkennen ist. Drittens können wir den gleichzeitigen Eintritt der Reaktion mit dem Blute zweier Tierarten zur Feststellung des Verwandtschaftsgrades benützen, wie vom Verfasser bei der Prüfung der Verwandtschaft zwischen anthropoiden und niederen Affen ausgeführt wurde[1]. Wenn NUTALL[2] fand, daß bei Vorbehandlung mit Hühnerblut oder Straußenblut Kaninchenserum mit dem Blute aller Vogelarten einen Niederschlag ergab, so war das Blutserum bereits allzu wirksam, um eine spezifische Verwandtschaft der Laufvögel untereinander erkennen zu lassen. Verfasser injizierte Kaninchen Straußenblut subkutan in mehreren Portionen, bis das Blutserum mit Straußenblut eine deutliche Fällung erkennen ließ. Die Probe auf Auflösung der roten Blutkörperchen fremder Vogelarten konnte nicht angestellt werden, da nur getrocknetes Straußenblut, nicht aber frisches Straußenblutserum zur Verfügung stand. Die Hämolysinproben sind auch insofern unzuverlässiger als die Fällungsproben, weil der Gehalt der natürlichen Sera an Hämolysinen ein sehr wechselnder ist, so daß nur unter Einhaltung besonderer Vorsichtsmaßregeln die Hämolysinwirkung demonstrabel wird. Blut, welches eben lackfarben zu werden beginnt, läßt meistens die Hämolysinwirkung fremder Sera besonders deutlich erkennen. Nach fünf Injektionen in einprozentiger Kochsalzlösung gelösten Straußenblutes zeigte das Serum der Kaninchen

[1] Siehe FRIEDENTHAL: Neue Versuche zur Frage nach der Stellung des Menschen im zoologischen System. *Sitzber. der Kgl. Akad.* 10. Juli 1902. XXXV.

[2] l. c.

einen deutlichen Niederschlag bei Zusatz von Straußenblutextrakt. Die injizierte Blutmenge mochte etwa 30 ccm insgesamt betragen haben. Das Blut anderer Laufvögel zeigte ebenfalls deutlichen Eintritt der Verwandtschaftsreaktion, während das Blut der übrigen Vogelarten entweder gar keinen oder äußerst geringen Niederschlag erkennen ließ.

Die Entscheidung der Frage nach dem mono- oder polyphyletischen Ursprung der Ratiten mit Hilfe der Reaktion auf Blutsverwandtschaft erscheint umso notwendiger, als gerade in diesem Punkte die Ansichten der Vogelsystematiker auseinandergehen. Die Mehrzahl der Zoologen ist wohl heute auf Grund der eingehenden Untersuchungen von FÜRBRINGER der Ansicht, daß die Ratiten aus ganz verschiedenen Familien guter Flieger sich entwickelt haben, so daß die vielen Analogien im Bau nur als sekundär durch Anpassung an die Laufbewegung erworbene Eigentümlichkeiten aufgefaßt werden. Wenn man unter Ratiten alle flugunfähigen Vögel zusammenfaßt, so ist eine Stammverwandtschaft aller Ratiten, zu denen außer den Laufvögeln Pinguine, Alken, Dronte, Erdpapagei, Aphanapteryx und Hesperornis gerechnet werden müßten, undenkbar, und die Zusammenfassung dieser verschiedenen Vögel wegen ihrer Flugunfähigkeit zu einer gemeinsamen Gruppe ebenso verfehlt wie die frühere Zusammenfassung der Dickhäuter unter den Säugetieren. FÜRBRINGER[1] bewertet die morphologischen Differenzen unter den Kurzflüglern oder Brevipennes, den Straußen, Kasuaren und Kiwis, wozu noch die ausgestorbenen Aepyornis und Dinornis zu rechnen sind, so hoch, daß er den polyphyletischen Ursprung dieser engeren Gruppe für wahrscheinlich hält. Wohl die Mehrzahl der Systematiker hat sich dieser Meinung angeschlossen, wenn auch aus anderen Gründen die Gruppe der Laufvögel meist im Zusammenhange beschrieben wird. Der Ausfall der Reaktion auf Blutsverwandtschaft dagegen läßt auf monophyletischen Ursprung der heute lebenden Brevipennes schließen, da Blutserum von Kaninchen, die mit Straußenblut behandelt worden waren, nicht nur mit Straußenblut und Kasuarblut, sondern sogar mit dem Blut des Kiwi (Apteryx), einer morphologisch gewiß differenten Form, deutlich die Verwandtschaftsreaktion ergab. Der Niederschlag mit Kiwiblut stand an Massigkeit durchaus nicht hinter dem mit Straußenblut erhaltenen zurück, während Vertreter der verschiedenen Carinatenfamilien einen äußerst schwachen oder gar keinen Niederschlag erkennen ließen.

Bei Beginn der Immunisierung (nach den ersten fünf Injektionen) gab das Kaninchenserum nur einen Niederschlag mit dem Blut von Struthio africanus[2], Casuarius galeatus und Apteryx, bei weiteren Injektionen von

[1] Beiträge zur Systematik der Vögel. Amsterdam 1888.

[2] Blut der anderen Straußenarten stand nicht zur Verfügung. Gegenüber den Differenzen von Kiwi und Strauß sind die morphologischen Unterschiede der verschiedenen Straußenarten relativ unbedeutend.

Straußenblut entstand ein sehr schwacher Niederschlag im Kaninchenserum bei Zusatz von Blut von der Knäckente (Anas querquedula), von Mergus merganser, vom Ibis (Ibis aethiopica), von der Trauerente (Oedemia nigra), sowie von einem Bastard von Sporengans und Moschusente aus dem zoologischen Garten, ferner vom Fregattenvogel (Fregatta aquita), Pelikan (Pelecanus onocrotalus), Haubentaucher (Podiceps cristatus), Trappe (Otis tarda) und Taube (Columba domestica) dagegen blieb jeder Niederschlag aus mit Blut von Amsel, Zeisig, Papagei, Bussard, Wespenweih, Schleiereule, Drosselhäher und Riesenschildkröte. Bei noch stärkerer Vorbehandlung läßt sich, wie bereits die Versuche von Nutall beweisen, sogar die Stammesverwandtschaft der Reptilien mit den Vögeln nachweisen, alsdann gibt das Blut aller Vogelarten und mancher Reptilien Niederschläge mit dem Kaninchenserum.

Die Strauße bilden nach diesen Versuchsreihen mit dem Kasuar und Kiwi eine natürliche Ordnung, die Cursores, deren Stammesverwandtschaft wohl noch durch andere Merkmale als die gemeinschaftliche Blutreaktion sich wird nachweisen lassen. Es erscheint darnach wenig wahrscheinlich, daß, wie vielfach angenommen wurde, aus verschiedenen Familien gute Flieger durch Nichtgebrauch der Flügel die den Laufvögeln gemeinsamen Charaktere sekundär erworben haben.

Der embryonale Charakter der Laufvögel erscheint schon deshalb nicht sekundär erworben, weil ein großer Teil der Vögel in der ersten Jugend ein ratitenähnliches Stadium durchmacht, während keinerlei Anklänge an die Charaktere guter Flieger sich in der Ontogenese der Laufvögel finden.

Die Blutsverwandtschaft der Laufvögel, bewiesen durch den Ausfall der Verwandtschaftsreaktion, ist deshalb von prinzipieller Wichtigkeit für die Bewertung dieser Reaktion, weil hier, wie bei dem Nachweis der Blutsverwandtschaft zwischen Mensch und Affe, morphologisch sehr differente Typen ihre Stammesverwandschaft klarlegen. Da bei den Säugetieren nur innerhalb derselben Familie die Blutarten sich identisch erwiesen hatten, bei Fuchs und Hund, bei Esel und Pferd, bei Maus und Ratte, so betonte Branco [1] mit Recht, daß doch Mensch und Menschenaffe morphologisch weit größere Differenzen aufwiesen als die obengenannten Tierpaare. Die Differenzen im Körperbau der Laufvögel sind so gewaltig, daß wir sie den Differenzen im Bau vom Mensch und Affe völlig homologisieren können. Die Verwandtschaftsreaktion gibt einen neuen Hinweis auf den mit Ausnahme des Gehirns primitiven Bau des Menschen und der Anthropoiden, auf den Klaatsch zuerst aufmerksam machte, indem uralte, primitiv gebliebene Tierkreise weitere Grenzen für den gleichen Ausfall der Verwandtschaftsreaktion aufzuweisen scheinen als jüngere, stark differenzierte Tierfamilien.

[1] Der fossile Mensch. Jena 1902. Gustav Fischers Verlag.

Da die Verwandtschaftsreaktion ein Ausdruck chemischer Ähnlichkeit ist, so mußte die Frage auftauchen, ob bei den intensiven chemischen Wandlungen, welche jedes Säugetier im Laufe seiner Ontogenese durchmacht, die Verwandtschaftsreaktion alle Entwicklungsstadien umfaßt, oder ob die chemisch-analogen Stadien ganz verschiedener Tierkreise durch gleiche Reaktion ihrer chemischen Ähnlichkeit Ausdruck verleihen würden. Gibt der menschliche Embryo im Stadium der Kiemenbogenanlage Verwandtschaftsreaktion mit Selachiern? Gleich nach Erscheinen der ersten Arbeit über Blutsverwandtschaft wurde Verfasser von Prof. KLAATSCH aufgefordert, doch auch die Reaktion bei neugeborenen Tieren zu prüfen, weil die Grenzen bei jugendlichen Individuen weiter gezogen sein könnten als bei ausgewachsenen Tieren.

Eine Reihe in diesem Sinne ausgeführter Versuche ergab jedoch, daß selbst die in so unvollkommenem Zustand geborenen Mäuse keine Differenz in der Verwandtschaftsreaktion zwischen neugeborenen und alten Exemplaren erkennen ließen. Bei Vorbehandlung von Kaninchen mit beiden Blutarten tritt nur mit dem Blute von Muriden im Beginne der Immunisierung die Verwandtschaftsreaktion ein. Die Auflösung der roten Blutscheiben fremder Tierspezies durch Embryonenblutserum ist so schwierig zu beobachten, daß Verfasser sich auf das Studium der Fällungsreaktion beschränkte. Mit Hilfe dieser Fällungsreaktion läßt sich die Prüfung auf Blutsverwandtschaft in allen Stadien der Ontogenese, von der Eizelle bis zum erwachsenen Tiere, durchführen. WASSERMANN und NUTALL hatten gefunden, daß das Serum mit Eiereiweiß vorbehandelter Kaninchen mit Eiereiweiß einen starken, mit Hühnerblut einen schwachen Niederschlag ergibt.

Da Eiereiweiß als ein Reservestoff anzusehen ist, so können nur Versuche mit Hühnerblut und mit der Keimscheibe des Eies Aufschluß über identische Verwandtschaftsreaktion ergeben. Bei der Feinheit der Verwandtschaftsreaktion bietet in der Säugetierreihe und namentlich beim Menschen die Beschaffung von Material, welches auch nicht mit Spuren von mütterlichem Blut oder Gewebssaft verunreinigt ist, große Schwierigkeiten. Ich bin Herrn Doktor BLUMREICH für die Beschaffung von fötalem Menschenblut zu großem Danke verpflichtet. Bei Tierföten gelingt es durch Abspülen des herausgenommenen Embryos und Ausdrücken der Leber auf Fließpapier jede Möglichkeit der Vermischung mit mütterlichen Bestandteilen mit Sicherheit auszuschließen. Nur bei Untersuchung mit Ovarialsubstanz ist eine exakte Trennung zwischen Säugerei und mütterlichem Gewebe nicht durchzuführen, selbst nicht beim Anstechen zum Platzen reifer Follikel, da der zellose Follikelinhalt selbst die Verwandtschaftsreaktion gibt. Drei Versuchsreihen mit Föten vom Menschen, von der Maus und vom Hund ergaben das gemeinsame Resultat, daß jederzeit die Verwandtschaftsreaktion unabhängig von dem Alter der Föten beobachtet werden kann. Beim Menschen kam fötales Blut vom neunten bis herab

zum zweiten Schwangerschaftsmonat zur Verwendung, bei Mäusen Inhalt von Fruchtblasen bis zu anderthalb Millimeter Durchmesser, beim Hunde betrug das Alter der jüngsten Föten etwa drei Wochen.

Wenn es den Anschein hatte, als ob die Reaktion mit fötalem Blute etwas schwächer ausfällt als mit dem Blute erwachsener Individuen derselben Spezies, so ist auf diese Differenz wenig Gewicht zu legen, wegen der Unmöglichkeit der Einhaltung quantitativ gleicher Zusätze. Die minimale Menge auf Fließpapier eingetrockneten Embryonenblutes, resp. die zerriebene Körpersubstanz der jüngsten Stadien konnte für quantitative Versuche nicht dosiert werden. Die Reaktion fiel auch bei den jüngsten Embryonen ebenso spezifisch aus wie bei den erwachsenen Tieren, so daß trotz aller chemischen Umwandlungen im Laufe der Einzelentwicklung die chemische Festlegung des Grundaufbaues der Körpersubstanzen bereits von der Eizelle ab gegeben zu sein scheint. Spermatozoen geben die gleiche Verwandtschaftsreaktion wie erwachsene Individuen (bei den Eizellen der Säuger ist mir eine Isolierung nicht möglich gewesen). Dieser Befund weist darauf hin, daß die Art des Aufbaues der Körpersubstanzen aus Einzelelementen, die von der Eizelle ab für jede Spezies festgelegt sein muß, entscheidend sein wird für den Ausfall der Verwandtschaftsreaktion, der gegenüber die chemische Differenzierung im Laufe der Ontogenese wirkungslos bleibt. Die oben beschriebenen Versuche, durch welche festgestellt wurde, daß durch die Verwandtschaftsreaktion von den Geschlechtszellen ab der Tierorganismus seine Zugehörigkeit zu einer bestimmten Tierfamilie dokumentiert, sollen ergänzt werden durch weitere Versuche, bei welchen die Körpersubstanz junger Föten zur Vorbehandlung der Kaninchen dienen soll. Vielleicht zeigt sich in diesem Falle die Verwandtschaftsreaktion von Beginn an weniger spezifisch als bei den bisher unternommenen Versuchen.

Die Möglichkeit der Benutzung zerriebener Leibessubstanz junger Föten zur Herbeiführung der Fällungsreaktion beweist, daß die Fällung im Serum von vorbehandelten Kaninchen durchaus nicht an den Zusatz von Blutserum oder Blut der benutzten Tierart gebunden ist. Jedes Organ kann, getrocknet und mit physiologischer Kochsalzlösung zerrieben, zur Anstellung der Verwandtschaftsreaktion benutzt werden.

Die meisten Sekrete lassen ebenfalls, wenn auch mit sehr verschiedener Deutlichkeit, die Fällungsreaktion erkennen. Ich prüfte Galle, Milch, Sperma, Speichel, Lymphe und Harn auf ihre Verwendbarkeit und fand, daß nur der Harn keine spezifische Fällung erkennen läßt. Gerade der Harn zeigt sich aber als die geeignetste Flüssigkeit, um bei Injektion in Kaninchen die Verwandtschaftsreaktion hervorzurufen. SCHATTENFROH[1]

[1] Über spezifische Blutveränderungen nach Harninjektionen. *Münchner med. Woch.* 48. Jahrg. 1901. S. 1239.

hatte bereits gefunden, daß Menschenharn Kaninchen injiziert die Bildung von Hämolysinen gegen Menschenblut hervorruft, Ziegenharn von Ziegenbluthämolysinen. Nach seinen Versuchen treten Präzipitine nur bei Seruminjektionen auf, Hämolysine nicht bei Seruminjektionen. Im Gegensatz zu diesen Resultaten fand ich Harn als äußerst geeignet, um die Präzipitinreaktion hervorzurufen, ebenso Serum, um Hämosylinreaktion hervorzurufen. Die zahlreichen Untersuchungen über Präzipitine, Cytotoxine und Hämolysine, bezüglich deren auf die Zusammenfassung in DIEUDONNÉs „Übersicht über die Immunitätslehre“[1] verwiesen werden muß, hatten zu dem Ergebnis geführt, daß die Injektion einer Flüssigkeit oder einer Zellart Antikörperbildung hervorrufen soll, welche spezifisch gegen die Flüssigkeit oder die Zellart wirken soll, welche zur Injektion benützt worden war. Bekannt geworden sind namentlich die Versuche von DUNGERN über Erzeugung von Epithelantiserum durch Injektion von Epithelzellen.

Im Gegensatz zu diesen Angaben stehen meine zahlreichen Versuche, welche eine solche spezifische Antikörpererzeugung nicht erkennen ließen. Bereits nach sechs Injektionen von Menschenharn trat im Kaninchenserum bei Zusatz von Menschenblut im Gegensatz zu den Resultaten von SCHATTENFROH Präzipitinwirkung ein, die nach neun Injektionen sehr deutlich wurde. Injiziert man Nebennierensubstanz eines Hundes einem Kaninchen, so tritt starke Hämolysinwirkung, dagegen keine erkennbare Auflösung von Nebennierenzellen ein. Der Harn, welcher die Präzipitinwirkung hervorrief, gab seinerseits keine Spur einer Fällung in dem Serum, welches mit dem Blute der Tierart, von welcher der Harn stammte, deutliche Fällung erkennen ließ. Nach Injektion von Serum erhielt ich sowohl Präzipitin- wie Hämolysinwirkung, ebenso nach Injektion von Sperma, doch wurden alle Flüssigkeiten vom Harn an Intensität der Antikörpererzeugung übertroffen.

Um sicher zu gehen, daß nicht etwa die Spuren von zelligen Elementen, welche im normalen Harn vorhanden sind, die Verwandtschaftsreaktion hervorrufen, habe ich in einer Versuchsreihe den durch Papierfilter geklärten Urin erst durch Tonkerzen filtriert. Bei diesen Versuchen war eine Injektion zelliger Elemente völlig ausgeschlossen. Der Urin war eiweißfrei nicht nur bei unmittelbarer Prüfung, sondern auch bei Einengung auf ein kleineres Volumen. Trotz dieser Filtration durch Tonkerzen verursachte der Menschenharn das deutliche Auftreten der Fällungsreaktion im Kaninchenserum mit Menschenblut, Galle, Speichel und Sperma nach Injektion von insgesamt 367 ccm Harn in sechs Portionen innerhalb 14 Tagen. In der gleichen Zeit wurde durch die Harninjektionen eine erhebliche Hämosylinbildung angeregt. Die Bildung von Substanzen, welche rote Blutscheiben zerstören, erscheint in diesen Versuchen völlig unabhängig

[1] Leipzig 1908.

von der Injektion dieser Zellart, welche in dem durch Tonkerzen filtrierten Harn auch nicht in Spuren vorhanden sein konnten.

Fragen wir uns, welcher Bestandteil in dem für unsere Reagenzien eiweißfreien injizierten Urin die Verwandtschaftsreaktion hervorgerufen hat, so liegt es nahe, an das in jedem Harn nachweisbare Pepsin zu denken. Obwohl meine Versuche über den chemischen Charakter der Verwandtschaftsreaktion noch nicht abgeschlossen sind, möge hier doch schon darauf hingewiesen werden, daß ich auf Grund von Experimenten die Hämolysinwirkung auffasse als Auflösung der roten Blutscheiben durch ein lezithinspaltendes Ferment, die Präzipitinwirkung als eine Labwirkung eines pepsinartigen Fermentes. Stellt man sich durch Abkühlen von Hundemagensaft oder durch Abkühlen einer konzentrierten Lösung von Grüblerschem Pepsin ein sehr wirksames Pepsin dar, welches bei 0° aus schwach salzsaurer Lösung, wie Schoumow-Simanowska fand, abgeschieden wird, löst das Pepsin in wenig Wasser und gibt mehrere Tropfen zu dem Blutserum mit Menschenharn vorbehandelter Kaninchen, so tritt momentan starke Fällung ein. Das Pepsin stammte vom Schwein, dessen Blut mit dem Kaninchenserum nicht die geringste Fällung gab. Um nicht durch eine Nebenreaktion getäuscht zu werden, überzeugte ich mich davon, daß das Serum weder mit Salzsäure versetzt eine Trübung erkennen läßt, noch mit Albumosenlösung[1] einen Niederschlag gibt. Das benützte Pepsin gab die Albumosenreaktion und enthielt Salzsäure, auch wenn es in destilliertem Wasser gelöst wurde. Für die Auffassung der Hämolyse als eine Zellzerstörung, hervorgerufen durch ein fettspaltendes Ferment, sprechen Versuche, welche einen Parallelismus zwischen Hämolysinwirkung mit Fettspaltung (Lezithinspaltung) erkennen ließen.

Ebensowenig sichergestellt wie die chemische Natur der Substanzen, welche die Verwandtschaftsreaktion hervorrufen, scheint bis jetzt die nähere Natur des Präzipitinniederschlages selbst. Die bisherigen Versuche hatten nur festgestellt, daß es sich wahrscheinlich um einen Eiweißniederschlag handelt, der allerdings auch durch Zusatz eiweißfreier Lösungen (Bakterienfiltrate) hervorgerufen werden konnte. Unsere Eiweißreaktionen sind durchaus nicht so scharf, daß wir aus ihrem negativen Ausfall mit Sicherheit die Abwesenheit von Eiweißspuren behaupten können. Ich versuchte, den Niederschlag zu färben, indem ich in Farbstoffgemischen den Präzipitinniederschlag erzeugte. Der Niederschlag erwies sich in Triacidmischung als wenig färbbar, dagegen nahm er aus Hämotoxylin-Eosinmischung bei makroskopischer Betrachtung deutliche Kernfarbenfärbung (also blau) an und behielt diese auch beim Auswaschen und Abzentrifugieren in $\frac{N}{10}$-Kochsalzlösung. Mit Bismarckbraun färbte sich der Niederschlag braun.

Bei Betrachtung unter dem Mikroskop war die für das unbewaffnete Auge so ausgesprochene Färbung mit dem kernfärbenden Bestandteil der

[1] Deuteroalbumose in 10%iger Lösung.

Farbenmischung sehr wenig ausgesprochen, so daß der Niederschlag aus schwer färbbarer Substanz bestehen mußte.

Die mitgeteilten Versuche lassen es als ausgeschlossen erscheinen, daß immer durch Injektion irgendwelcher Eiweißsubstanzen oder Körperzellen Substanzen entstehen, welche einzig und allein auf die eingespritzten Eiweißkörper oder Zellen fällend oder auflösend wirken können, vielmehr ist der spezifische Charakter der Antikörperwirkung nur bei geringen Immunisierungsgraden ausgesprochen und verliert sich umsomehr, je länger die Einspritzungen fortgesetzt werden. Schwächen wir eine Pepsinlösung immer mehr ab, so verliert sie zuerst das Vermögen, Nukleinsubstanzen aufzulösen, dann ihre Wirksamkeit gegen genuines Eiweiß, dann gegen gefälltes Eiweiß, und es resultiert eine Lösung, welche ein Fibrin spezifisch lösendes Ferment zu enthalten scheint, weil nur noch frisch gefälltes Fibrin in meßbaren Zeiträumen gelöst wird.

Bei verschiedener Dichte der Fibrinkoagula in verschiedenen Blutarten wird es sogar gelingen, Pepsinlösungen herzustellen, welche spezifisch gegen Fibrin gewisser Tierarten zu wirken scheinen, indem nur noch lockere Fibrinkoagula merklich angegriffen werden. Die Widalsche Reaktion auf Typhus läßt bereits erkennen, daß nur der Grad der Verdünnung des Menschenserums für den spezifischen Ausfall der Reaktion maßgebend ist, indem unverdünntes Serum von Typhusrekonvaleszenten ganz unspezifisch die verschiedenen Bakterien agglutiniert, während bei etwa fünfzigfacher Verdünnung des Serums nur noch die agglutinierende Wirkung auf Typhusbakterien übrig bleibt.

Es erscheint ja auch nach obigen Einschränkungen noch sehr wunderbar, daß die stärkste Wirkung der erzeugten Reaktion sich immer gegen die zur Injektion benutzte Substanz oder Zellart kehren soll, es steht aber zu hoffen, daß wir bei Erweiterung unserer Kenntnisse auch auf diesem Gebiet mit Stevin werden ausrufen können: „Wonder en es gheen Wonder“.[1]

Herrn Geheimrat H. Munk, in dessen Laboratorium die Versuche angestellt werden durften, und dem Kuratorium der Gräfin Bose-Stiftung, mit deren Unterstützung die Arbeit ausgeführt wurde, spricht Verfasser auch an dieser Stelle seinen ergebenen Dank aus.

Nachtrag.

Während der Drucklegung dieser Arbeit erhielt ich Kenntnis von Nutall's Buch „Blood Immunity and Blood Relationship“, London 1904 (Clay & Sons), auf welches ich alle diejenigen aufmerksam machen möchte, welche sich für Verwertung der Verwandtschaftsreaktion interessieren. Eine Vergleichung der von Nutall und mir erhaltenen Resultate ist mir bisher nicht möglich gewesen, da das soeben erschienene Buch mir noch nicht zugänglich war.

---

[1] Siehe Mach: Die Mechanik in ihrer Entwicklung. Leipzig, 1897. Brockhaus' Verlag. S. 30.

(Sonderabdruck aus: SALKOWSKI, Festschrift.)

Über Oxydation und Spaltung innerhalb der lebendigen Substanz.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

Bei der verwirrenden Mannigfaltigkeit der Prozesse, welche im Innern der Organismen ablaufen, bei der Verschiedenheit der chemischen Zusammensetzung, der wir im Reiche des Lebendigen begegnen, und bei der steten Änderung, welche diese Zusammensetzung im Laufe des Lebens erfährt, könnte es ein aussichtsloses Beginnen erscheinen, nach einem gemeinsamen Merkmal zu suchen, welches allen im Lebensprozeß sich abspielenden chemischen Reaktionen gemeinsam ist, und doch gibt es ein solches gemeinsames Band, welches alle in der lebendigen Substanz sich abspielenden Prozesse miteinander verknüpft. Ohne Beteiligung des Wassers und seiner Jonen, der Wasserstoff- und Hydroxylionen, geht keine chemische Reaktion im Innern der lebendigen Substanz vor sich. Alle Organismen leben im Wasser, in fließendem Wasser, welches an Masse den größten Teil der Leibessubstanz ausmacht und zudem noch einer steten Erneuerung durch Ausscheidung und Wiederaufnahme unterworfen ist. Es ist bekannt, daß alle Lebensprozesse stillstehen, wenn der Wassergehalt eines Organismus unter ein bestimmtes Maß sinkt und das latente Leben, in welchem ausgetrocknete Pflanzensamen und gewisse tierische Zellen für lange Zeiträume verharren können, hat frühzeitig die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gezogen. Die chemische Rolle, welche das Wasser bei allen Reaktionen in den Lebewesen spielt, wird erst unter Berücksichtigung des Zerfalles des Wassers in seine Jonen unserem Verständnis zugänglich.

Teilen wir die Stoffe, welche, abgesehen vom Wasser, die lebendige Substanz aufbauen, in zwei große Gruppen, in organische und anorganische Bestandteile, so läßt sich ohne Schwierigkeit übersehen, daß alle chemischen Reaktionen, bei welchen anorganische Stoffe beteiligt sind, nur bei Anwesenheit von Wasser vor sich gehen können. Bildung, Veränderung, Transport der anorganischen Bestandteile der lebendigen Substanz sind an die Anwesenheit von Wasser gebunden, in welchem sie in Jonen zerfallen und durch Zusammentritt von Jonen sich bilden.

Bei der Bildung und dem Zerfall der organischen Bestandteile der lebendigen Substanz liegt die Rolle, welche dem Wasser bei jeder chemischen Reaktion zugewiesen ist, nicht so klar auf der Hand wie bei den organischen

Stoffen, da hier das Auftreten von Jonen mit unsern bisherigen Hilfsmitteln nicht nachgewiesen werden kann (soweit es sich um Nichtelektrolyte handelt). Eiweißstoffe, Kohlenhydrate und Fette, ihre Abkömmlinge und Spaltungsprodukte können wir uns aufgebaut denken aus ihren Elementarbausteinen unter Abspaltung der Wasserionen H^+ und OH^- und in der gleichen Weise zerlegt unter Eintritt von H^+ und OH^- in das Molekül. Das einfache Schema

$$\equiv\overset{(-)}{CR}-\;-\overset{(+)}{H} + \equiv\overset{(+)}{CR}-\;-\overset{(-)}{OH} = \equiv\overset{(-)}{CR}-\;-\overset{(+)}{RC}\equiv + H^+ + OH^-$$

gibt ein Bild aller in der lebendigen Substanz vorkommenden organischen Synthesen, das einfache Schema

$$\equiv\overset{(+)}{CR}-\;-\overset{(-)}{RC}\equiv + H^+ + OH^- = \equiv\overset{(-)}{CR}-\;-\overset{(+)}{H} + \equiv\overset{(+)}{CR}-\;-\overset{(-)}{OH}$$

gibt ein Bild aller Spaltungen, soweit die Mitbeteiligung von anorganischen Elektrolyten ausgeschlossen ist.

Eine einfache Folgerung aus den obigen Annahmen ist, daß eine organische Synthese oder Spaltung auch im Reagenzglase bei Abwesenheit jeder Spur von Wasser nicht gelingen dürfte wegen des Fehlens der H^+- und OH^--Jonen. Tatsächlich bleiben bei Abwesenheit des Wassers selbst solche chemische Reaktionen aus, bei welchen die bisherige Formulierung des chemischen Vorganges die Mitbeteiligung des Wassers gar nicht erkennen ließ.

Nehmen wir an, daß Wasser der bisherigen Schreibweise $2H + O = H_2O$ gemäß sich bilden könnte durch direkte Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff, so müßten wir Wasser von zweierlei Herkunft in der Welt unterscheiden. Neutralisieren wir eine Base durch eine Säure, so bildet sich Wasser H_2O durch Zusammenschluß der Jonen H^+ und OH^-. Diese Vereinigung von Wasserstoff und Hydroxylionen ist nun die einzige Bildungsweise für Wasser, denn völlig getrockneter Wasserstoff läßt sich mit völlig trockenem Sauerstoff nicht vereinigen, völlig trockenes Knallgas sich nicht zur Explosion bringen. Es fehlen bei Abwesenheit von Wasser die H^+- und OH^--Jonen. Für Kohle gilt das Gleiche wie für Wasserstoff. Völlig trockene Kohle läßt sich in völlig trockenem Sauerstoff nicht verbrennen. Es ist eine den Chemikern wie den Heizern von Dampfmaschinen wohlbekannte Tatsache, daß Anfeuchten der Kohle ihre Verbrennlichkeit stark befördert. Die Oxydationsformel der Kohle lautet nicht $C + O_2 = CO_2$, sondern wir müssen eine Jonenformel für die Verbrennung des Kohlenstoffes konstruieren. Vermutlich lautet die Verbrennungsformel des Kohlenstoffes

$$C^{++++} + 4\,OH^- = C(OH)_4$$

$C(OH)_4$ zerfällt in $H_2CO_3 + H_2O$, H_2CO_3 in $H_2O + CO_2$.

Sowohl in der Verbrennungsformel für Kohlenstoff wie in dem oben gegebenen Schema für Synthese und Spaltung findet sich eine Annahme,

welche auf den ersten Blick etwas Überraschendes haben mag, nämlich die Annahme von vier positiven Valenzen für den Kohlenstoff. Die Bildung des Methans und der übrigen Kohlenwasserstoffe, die Verbindung des Kohlenstoffes mit dem elektropositivsten Metall, dem Wasserstoff, läßt darauf schließen, daß dem Kohlenstoff vier negative Valenzen zukommen, so daß die Bildung des Methans nach dem Schema

$$C\equiv + 4H^+ = CH_4$$

voraussichtlich zustande kommen wird.

Wie R. ABEGG[1] in seiner Abhandlung „Versuch einer Theorie der Valenz und der Molekularverbindungen" nachweist, ist die Annahme von vier positiven und zugleich von vier negativen Valenzen für den Kohlenstoff wie für alle vierwertigen Elemente nicht eine willkürliche, sondern eine von der Theorie der Valenzen geforderte. ABEGG[2] nimmt an, daß jedes Element sowohl eine positive wie eine negative Maximalvalenz besitzt, die sich stets zur Zahl acht summieren müssen. Ob ein Element seine positiven oder negativen Valenzen betätigt, hängt nur von der polaren Natur seiner Verbindungsgenossen ab, so daß also Kohlenstoff außer seinen vier negativen Valenzen auch vier positive Valenzen besitzt und dem positiven Wasserstoff gegenüber als rein negatives, dem negativen Hydroxylion gegenüber als rein positives Element reagieren muß. Die tatsächliche Schwierigkeit der Verbrennung von reinem Kohlenstoff kann aus der oben aufgestellten Formel

$$C\begin{smallmatrix}+\\+\\+\\+\end{smallmatrix} + 4OH^- = C\begin{smallmatrix}OH\\OH\\OH\\OH\end{smallmatrix}$$

direkt abgelesen werden, ebenso die Unmöglichkeit der Vereinigung von Kohlenstoff und Sauerstoff bei Abwesenheit des Wassers und seiner Jonen. Daß die Verbindung

$$C\begin{smallmatrix}OH\\OH\\OH\\OH\end{smallmatrix}$$

unbeständig ist und durch Wassergabe in CO_2 übergeht, steht im Einklang mit der allgemein bekannten Tatsache, daß die gleichzeitige Verbindung eines Atomes mit mehreren negativen Jonen um so schwächender auf die Haftintensität der Jonen wirkt, je größer die Zahl der gleichzeitig mit einem Atom verbundenen negativen Jonen ist.

Selbst zwei Hydroxylionen gehen mit einem Kohlenstoffatom nur eine labile, sich freiwillig umlagernde Verbindung ein, wie die Unbeständigkeit der Kohlensäure

$$O = C\begin{smallmatrix}-OH\\-OH\end{smallmatrix}$$

beweist, welche nur als Anhydrid bekannt ist.

---

[1] Christiania 1902. Jacob Dybwad.

[2] S. 11, l. c. Die nähere Ausführung der ABEGGschen Theorie und die aus ihr resultierende zusammenfassende Übersicht über zahlreiche Tatsachen aus dem Gesamtgebiet der Chemie müssen im Original nachgesehen werden.

Die Vereinigung von Wasserstoff und Kohlenstoff mit Sauerstoff nur bei Anwesenheit von Wasser, d. h. von OH^--Jonen, zwingt uns zu der Annahme, daß auch innerhalb der lebendigen Substanz der gesamte oxydative Abbau auf der Wirkung der Jonen des Wassers beruht. Es liegt der Gedanke nahe, daß auch in der lebendigen Substanz die Verbrennung der organischen Substanzen in ähnlicher Weise vor sich gehen könnte wie die Oxydation einer ganzen Reihe bekannter Verbindungen, welche sich in alkalischer Lösung, also bei Überschuß von Hydroxylionen, freiwillig oxydieren (autooxydabel sind). Namentlich vom Traubenzucker war es bekannt, daß er selbst in ganz schwach alkalischen Lösungen sich oxydiert, wenn für genügende Sauerstoffzufuhr gesorgt wird. Das Problem der Verbrennung der Körperbestandteile der Organismen bei niederen Temperaturen ohne Flamme ist bisher noch wenig in Angriff genommen worden, und die früher so beliebten Erörterungen und Untersuchungen über das Vorkommen von aktivem Sauerstoff, welche die Verbrennung schwer verbrennlicher Substanzen in den Organismen bei niederer Temperatur erklären sollten, hatten zu keinerlei positiven Resultaten geführt. Man kann hoffen, durch Untersuchung der gleichzeitigen Einwirkung von Hydroxylionen und Sauerstoff auf die chemischen Bestandteile der Organismen ein ungefähres Bild von dem oxydativen Abbau innerhalb der lebendigen Substanz zu erhalten und wenigstens den Grad der Oxydierbarkeit der Körperbestandteile festzustellen. Schon die allerersten orientierenden Versuche zeigen, daß die Verbrennung innerhalb der lebendigen Substanz nicht auf einem Überschuß des Protoplasmas an OH^--Jonen beruhen kann, sondern daß dem Organismus besondere Kräfte für die Verbrennung zu Gebote stehen müssen. Die Messung des Hydroxylionengehaltes der Körpersäfte nach den verschiedensten Methoden ergibt übereinstimmende Werte, welche der Neutralität so nahe liegen, daß die Verbrennung eines Grammoleküls des am leichtesten oxydierbaren Traubenzuckers in einem Liter Blutserum Jahre in Anspruch nehmen würde, wenn die Verbrennung durch die Wirkung der OH^--Jonen allein bewirkt werden sollte. Die Reaktion des Protoplasmas muß, wie Verfasser in mehreren Abhandlungen bereits ausführte, als praktisch neutral angesehen werden und es stehen den Organismen für den oxydativen Abbau der verbrennlichen Substanzen einzig und allein Enzyme zur Verfügung, „Oxydasen“, welche bei annähernd neutraler Reaktion und Körpertemperatur den gleichen Abbau bewirken werden, wie hohe OH^--Konzentrationen bei bedeutend höheren Temperaturen. Wir dürfen vermuten, daß uns die Oxydation durch OH^--Jonen ein ähnliches Abbild der Oxydasenwirkung bei annähernd neutraler Reaktion geben wird, wie die Verdauung mit Salzsäure uns ein Bild von der Wirkung der Pepsinsalzsäure zu geben imstande ist. Wir können das Pepsin auffassen als einen Sammler von H^+-Jonen, die Pepsinsalzsäure wirkt wie höher konzentrierte Salzsäure bei

gleicher Temperatur. Es liegt nahe, auch die Oxydasen aufzufassen als Jonensammler, so daß die Oxydasen wirken wie eine starke OH^--Lösung. In der gleichen Weise wie Pepsin den meßbaren H^+-Jonengehalt einer Lösung nicht vermehrt, sondern stark vermindert, so daß es auch in Lösungen, die nur spurenweis sauer reagieren, sich wirksam erweisen kann, werden wir von Oxydasen infolge ihres inneren OH^--Gehaltes stark oxydierende Wirkung in annähernd neutralen Lösungen erwarten können. Die spezifische Wirkung der Pepsinsalzsäure sowohl wie der Oxydasen wird verständlich, wenn man annimmt, daß die Wirkung der Jonenkonzentration in den Enzymmolekülen nur auf solche Verbindungen wirkt, welche mit den Enzymmolekülen Molekularverbindungen eingehen oder, wie man es auch mit Bredig bildlich ausdrücken kann, eine hohe Löslichkeit in den Enzymmolekülaggregaten haben. Sind obige Annahmen berechtigt, dann müssen die feinsten Erhöhungen der OH^--Konzentration einer Lösung, die an sich völlig gleichgültig für die Schnelligkeit der Oxydation sich erweisen würden, bei Anwesenheit von Oxydasen sich eminent wirksam zeigen. In der Tat beobachtete Zuntz, daß bei Zufuhr kohlensaurer Alkalien die Verbrennungen im Organismus sich stark beschleunigen lassen, und doch bleibt dabei die Reaktion der Körpersäfte annähernd neutral. Fassen wir die Oxydasen auf als Katalysatoren der Oxydationen durch OH^--Jonen, d. h. als Verbindungen, durch welche nur die Geschwindigkeit von Oxydationen geändert wird, welche ohne die Anwesenheit von Oxydasen ebenfalls (nur mit anderer Geschwindigkeit) ablaufen würden, so werden wir erwarten müssen, daß die im Organismus von Oxydasen leicht angegriffenen Substanzen auch im Reagenzglas durch hohe OH^--Konzentrationen leicht umgewandelt werden. Diejenigen Substanzen, welche selbst bei hohen OH^--Konzentrationen gegen Sauerstoff unempfindlich sind, werden, wenn die obigen Annahmen zutreffen, auch in den Organismen von Oxydasen nicht direkt angegriffen werden können. Die Einwirkung von OH^--Jonen bei Gegenwart von Sauerstoff auf die Stoffe, die wir in Organismen finden, wird in groben Zügen ein Bild geben von dem oxydativen Abbau in der lebendigen Substanz, wenn auch sicher im Verlauf der Oxydation im einzelnen, durch besondere Verhältnisse in den Organismen bedingt, sich Abweichungen werden finden lassen.

In den im folgenden beschriebenen Versuchen sollte die Frage beantwortet werden, welche Stoffe in den Organismen dem oxydativen Abbau unterliegen, während die Untersuchung über den speziellen Gang der Oxydation und über die intermediär auftretenden Oxydationsprodukte einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben mußte.

Es wurde zunächst der Einfluß des Luftsauerstoffes auf die kolloiden Substanzen der Organismen in alkalischen Lösungen untersucht, um zu sehen, ob auch unter den Kolloiden autooxydable Verbindungen sich finden, Die Versuche über die Verbrennung in Laugen von bekannten OH^--Kon-

zentrationen bei Innehaltung einer bestimmten Sauerstoffspannung während des Versuches bewiesen, daß Eiweißstoffe, kolloide Kohlenhydrate, Fette und Seifen sich selbst in Normal-OH^--Lösungen bei einer Sauerstoffspannung von 152 mm Quecksilber bei 38° Temperatur nicht merklich oxydieren. Absolut unangreifbar erwiesen sich die geprüften Kolloide zwar nicht für den Luftsauerstoff in alkalischer Lösung, aber es war doch die Oxydation selbst nach mehreren Stunden kaum nachweisbar, und es weisen die Versuche darauf hin, daß die kolloiden Körpersubstanzen selbst dann nicht bei 38° im Organismus mit merklicher Geschwindigkeit bei Gegenwart won OH^--Jonen oxydiert würden, wenn die OH^--Konzentration der Körpermedien auf das Millionfache des Wertes gesteigert würde, den die direkte Messung der OH^--Konzentration ergeben hat. Eine deutliche Abhängigkeit der Oxydationsfähigkeit von dem Molekulargewicht zeigte sich darin, daß die in Wasser ganz unlösliche Stärke und Zellulose nicht im geringsten angegriffen wurden, daß aber Glykogen eine sehr geringe Oxydierbarkeit erkennen ließ, und daß auch Seifen, welche ebenfalls nur kolloidale, nicht diffusible Lösungen mit Wasser bilden im Gegensatz zu den wirklich wasserlöslichen Spaltungsprodukten der Körpersubstanzen, eine außerordentlich starke Resistenz gegen Oxydation erkennen ließen. Seifen sind, wie KRAFFT zuerst durch Fehlen einer Siedepunktserhöhung nachwies, in Wasser kolloid, in absolutem Alkohol bilden sich, wie Verfasser ebenfalls mit Hilfe der Bestimmung des Siedepunktes nachwies, Doppelmoleküle, ein erneuter Hinweis auf die Tatsache, daß es eigentlich keine kolloiden Substanzen, sondern nur kolloidale Lösungen gibt.

Mit der Bezeichnung Kolloide sollen fernerhin solche Stoffe bezeichnet werden, die mit Wasser kolloidale Lösungen bilden. Die Versuchsanordnung auf Prüfung der Oxydierbarkeit der Körpersubstanzen durch OH^- und O_2 war eine verhältnismäßig einfache. In einem Thermostaten, dessen Temperaturschwankungen 0,1 ° C. innerhalb 24 Stunden nicht überschritten, wurde die zu untersuchende Substanz in einem mit dem ABEGGschen Dämpfapparat gut ausgedämpften Kölbchen von Jenenser Glas in einer Kalilauge von bekannter Konzentration und bekanntem OH^--Jonengehalt bei 38° C digeriert unter stetem Durchsaugen kohlensäurefreier Luft mit Hilfe eines Wasserstrahlluftsaugeapparates. Die Temperatur wurde mit Hilfe von Thermometern, die in der Reichsanstalt geprüft worden waren, abgelesen, das Fehlen jeder Spur von Kohlensäure in der durchgesogenen Luft durch eine ganze Reihe von Vorlagen sichergestellt. Die zum Durchleiten bestimmte Luft wurde zuerst durch konzentrierte rohe Natronlauge und alsdann durch zwei über meterlange Glasrohre gesogen, die mit fein gekörntem Natronkalk gefüllt waren. Die erste Flasche mit konzentrierter Natronlauge diente zum Anfeuchten der durch den Natronkalk streichenden Luft, denn es wird nach dem in der Einleitung Gesagten nur selbstverständlich erscheinen, daß trockene Kohlensäure weder von trockenem

Natronkalk noch von trockenem Ätzkali absorbiert werden kann. Es fehlen die zur Bildung kohlensauren Kalis notwendigen $CO_3^{=}$-Jonen bei Abwesenheit von Wasser. Die Bildungsweise des kohlensauren Kalis wird durch die Jonenformel

$$K^+ + K^+ + CO_3^{=} = K_2CO_3$$

wiedergegeben. KOH und CO_2 können sich bei Abwesenheit des Wassers nicht zu K_2CO_3 vereinigen, da weder K^+-Jonen noch $CO_3^{=}$-Jonen vorhanden sind. Ohne Anwesenheit von Wasser keine Reaktion.

Nach Passieren der Natronkalkröhren wurde die Luft noch einmal durch konzentrierte Natronlauge gesogen, dann durch Barytlösung und schließlich durch eine Lösung, deren osmotischer Druck gleich dem im Versuchskölbchen war. Die klare Barytlösung diente als Reagens auf quantitative Absorption der Kohlensäure in den Vorlagen. Nur solche Versuche wurden berücksichtigt, bei welchen innerhalb der ganzen Versuchsdauer, die sich in einzelnen Fällen auf 48 Stunden erstreckte, keine Trübung der Barytlauge eintrat. Die Vorschaltung einer Flasche mit gleichem osmotischen Druck, wie ihn die Versuchslösung besaß, war deshalb geboten, weil ohne diese Vorsicht bei dem Durchleiten von Luft von abweichendem Wassergehalt eine Veränderung der Konzentration der Lösungen im Versuchskolben bei der langen Dauer der Versuche hätte eintreten können. Ein Übelstand bei der Untersuchung kolloidaler Lösungen, besonders von Eiweiß- und Seifenlösungen, bestand in dem starken Schäumen, welches leicht zu Fortreißen von Lösung durch die abziehende Luft Veranlassung geben konnte. Durch sachgemäße Anbringung von Glaswollefiltern konnte diese Schwierigkeit überwunden werden, doch mußte darauf Bedacht genommen werden, daß nicht die Glaswolle mit der Lösung selber in Berührung kam, damit nicht durch Auflösen der Glasfäden in starken Laugen Veränderungen in den anfänglich festgestellten OH^--Konzentrationen vor sich gehen könnten. Ein Mitreißen von Schaumbläschen durch die durchgesogene Luft konnte durch die Glaswollefilter mit Sicherheit vermieden werden. Bei den Versuchen mit Eiweißlösungen wurde die aus den Versuchskölbchen abgesogene Luft durch titrierte Säurelösung geleitet, um eine Fortführung von Ammoniak mit Sicherheit konstatieren und dessen Menge quantitativ bestimmen zu können. Bei der Untersuchung stickstofffreier Stoffe war die Bildung flüchtiger Oxydationsprodukte zwar ebenfalls keineswegs ausgeschlossen, aber es erschien eine erhebliche Fortführung solcher Stoffe aus den starken Laugen durch den Luftstrom wenig wahrscheinlich.

Die Prüfung auf Oxydation im Versuchskölbchen wurde in der Weise vorgenommen, daß mit Phenolphtalein vor und während des Versuches gleiche Flüssigkeitsmengen, die den Versuchskölbchen in bestimmten Intervallen entnommen wurden, durch Titration mit Säuren auf Säurebildung während des Versuches untersucht wurden. Trat im Versuchskolben Oxydation ein,

so fand sich bei der Titration eine Abnahme des Alkalis, welches nicht an Säuren gebunden war. Phenolphtalein als Indikator ist selber eine genügend schwache Säure, um selbst das Auftreten sehr schwach saurer Oxydationsprodukte mit Sicherheit erkennen zu lassen. Es empfiehlt sich, bei Anstellung von Oxydationsversuchen die Verwendung von Laugen aus Ätzkali (Alkohole deparatum) zu vermeiden, da solche Laugen niemals kohlensäurefrei gefunden werden, und sich kohlensäurefreie Laugen selbst darzustellen, indem man metallisches Kalium neben Wasser unter einer Glasglocke im luftleeren Raum sich spontan in Ätzkali umwandeln läßt und alsdann mit Leitfähigkeitswasser unter möglichster Vermeidung unnötigen Luftzutrittes verdünnt. Durch Gaskettenmessungen konnte Verfasser feststellen, daß sich auf diese Weise Laugen herstellen lassen, deren OH^--Gehalt mit dem aus Leitfähigkeitsmessungen theoretisch geforderten OH^--Gehalt fast völlig übereinstimmt. Die Bestimmung des OH^--Gehaltes in Laugen von beliebiger Konzentration geschieht zweckmäßig und einfach vermittels Indikatoren nach der Methode, die vom Verfasser auf der Naturforscherversammlung in Kassel 1903[1] veröffentlicht worden ist. In den vorliegenden Versuchen wurde die Reaktion der Versuchslösung nur in bezug auf die Zehnerpotenz des H^+-Jonengehaltes bestimmt, da eine größere Genauigkeit zwecklos erschien.

Die Konzentration des Sauerstoffes in der Atmosphäre ist konstant, so daß die Oxydationsgeschwindigkeit für eine Sauerstoffspannung von etwa 152 mm Quecksilber untersucht wurde.

Die untersuchten Fettsubstanzen zeigten sich sehr wenig oxydabel in alkalischen Lösungen. Mandelöl in $\frac{1}{100}$ KOH suspendiert, zeigte selbst bei 18stündiger Luftdurchleitung keine merkliche Oxydation. Entsprachen z. B. vor dem Versuch 5 ccm der Lösung im Versuchskolben 4,6 ccm einer Salzsäurelösung, so entsprachen 5 ccm nach 12stündigem Luftdurchleiten bei 38° ebenfalls 4,6 ccm, nach 18 Stunden noch 4,55 ccm derselben Säurelösung.

In keinem Versuch konnte eine merkliche Oxydation von Neutralfetten nachgewiesen werden. Die Spaltungsprodukte der Fette, die Seifen werden ebenfalls innerhalb von 12 Stunden nicht merklich oxydiert. Eine zweiprozentige Seifenlösung zeigte weder bei einem OH^--Gehalt von 1×10^{-3} N noch von 1×10^{-1} N noch von 1 N bei 12stündigem Durchleiten eine erhebliche Oxydation. Entsprachen in einer $\frac{N}{100}$ OH^--Lösung 5 ccm vor dem Versuch 4,5 ccm einer Säurelösung, so fiel dieser Titer nur auf 4,3 ccm derselben Säurelösung innerhalb 24 Stunden und hielt sich dort während einer 48stündigen Versuchsdauer konstant. Selbst in einer

[1] Siehe auch Friedenthal, *Zeitschrift für Elektrochemie.* 1904. Heft 8. Salm ebenda. 1904. Nr. 20.

Normal-OH^--Lösung konnte in 12 Stunden keine merkliche Oxydation der Seife erzielt werden. Da Seife nur mit Wasser kolloidale Lösungen bildet, im Alkohol dagegen echte Lösung stattfindet, wurde versucht, durch Alkoholzusatz eine Beschleunigung der Seifenverbrennung zu erzielen. Die Versuche zeigten aber eine gleich große Resistenz der Seife gegen OH^- und O_2 auch bei Zusatz von 45% Alkohol. Die obigen Oxydationsversuche lehren uns, daß die Verbrennung der Fette im Organismus nicht auf eine Autooxydation der Neutralfette oder der Fettsäuren selbst bezogen werden kann, sondern daß die Fette in bisher noch unbekannte Spaltungsprodukte zerlegt werden müssen, ehe sie verbrannt werden können.

Versuche von COHNSTEIN und MICHAELIS hatten bereits gezeigt, daß aus den Fetten im Blute diffusible, wasserlösliche Substanzen unbekannter Konstitution entstehen, die vermutlich der Oxydation ebenso zugänglich sein werden wie die übrigen untersuchten wasserlöslichen Spaltungsprodukte der Kolloide. Der Transport wie die Verbrennung der Fettsubstanzen in den Organismen erscheint bisher gleich rätselhaft. Substanzen, welche mit Wasser kolloidale Lösungen bilden, sind, wie die weiteren Versuche beweisen, erst nach vorausgegangener Spaltung der Verbrennung zugänglich[1].

In der Gruppe der Kohlenhydrate konnte die Abhängigkeit der Verbrennlichkeit von dem Molekulargewicht am besten demonstriert werden. Die in Wasser ganz unlösliche Zellulose und Stärke wurde in Lösungen von verschiedenstem OH^--Gehalt durch O_2 nicht im geringsten angegriffen. Nach 12stündigem Durchleiten war der Titer der Versuchslösungen unverändert geblieben. Glykogen, welches mit Wasser kolloidale, opalisierende Lösungen bildet, ist gegen OH^- selbst bei Gegenwart von O_2 recht beständig.

Entsprachen 5 ccm einer 0,3%igen Glykogenlösung $\frac{N}{100}$ KOH vor dem Versuch 4,4 ccm Salzsäure, so sank der Titer nach 12stündiger Luftdurch-

[1] Da besonders von PFLÜGER die Seifen als wasserlösliche Substanzen angesehen werden, welche durch einfache Diffusion in die Darmzellen eindringen sollen, seien hier beiläufig Versuchsprotokolle angeführt, welche die von KRAFFT zuerst festgestellte kolloidale Natur der wässerigen Seifenlösungen und die wahre Löslichkeit der Seifen in absolutem Alkohol demonstrieren. Durch Diffusionsversuche ist von verschiedenen Untersuchern die kolloidale Natur der Seifenlösungen ebenfalls außer Zweifel gestellt worden.

Im BECKMANNschen Apparat bei Zugabe von 20 g Platintetraedern betrug der Siedepunkt reinsten Wassers in halbstündigen Intervallen 0,63°, 0,62°, 0,62°. Nach Hineinwerfen einer Pastille von 0,45 g betrugen die Siedepunkte 0,62°, nach 80 Minuten wieder 0,62°. Es trat bei dieser Konzentration noch kein Schäumen der Lösung ein. Die Siedepunktserhöhung des Wassers war 0°, das Molekulargewicht der Seife in Wasser also unendlich groß.

In absolutem Alkohol dagegen wurde das Molekulargewicht derselben Seife (Natrium stearinicum) zu 594,5 bestimmt.

$M = \frac{11{,}7 \times 4{,}065}{0{,}08} = 594{,}4$. Unter der Annahme von Doppelmolekülen berechnet sich das Molekulargewicht von Natrium stearinicum zu 612, gefunden wurde 594,5, also eine Abweichung von nur 2,7%.

leitung auf 4,2 ccm, nach 18stündiger Durchleitung auf 4,1 ccm. Die TROMMERsche Probe fiel nach dem Versuch negativ aus, so daß keine Zuckerbildung zu konstatieren war. Die ganz geringfügige Oxydation ist wahrscheinlich darauf zu beziehen, daß bei 38° die Kalilauge einen ganz geringen Bruchteil der Glykogenmoleküle spaltet und diese Spaltungsprodukte alsdann durch den Sauerstoff oxydiert werden.

Die Spaltungsprodukte der kolloiden Kohlenhydrate werden rasch in alkalischer Lösung oxydiert.

Stärke mit Diastase bis zum Verschwinden der Jodprobe versetzt, ergab eine Abnahme des Titers nach 12stündiger Durchlüftung auf fast die Hälfte. 5 ccm der Versuchslösung entsprachen vor dem Versuch 6,9 ccm einer Säurelösung, nach 12 Stunden nur noch 3,7 ccm derselben Lösung. Ähnliche Abnahmen ergaben die übrigen Versuche mit den Verdauungsprodukten von Stärke und Glykogen. Am oxydierbarsten erwies sich, wie vorauszusehen war, der Traubenzucker, dessen Empfindlichkeit gegen O_2 bei OH^--Überschuß bekannt ist. Während Zellulose und Stärke selbst in Normallösungen von OH^- gar nicht, Glykogen so gut wie gar nicht angegriffen werden, oxydieren sich die diastatischen Verdauungsprodukte der Stärke (Maltose) leicht, der Traubenzucker in so hohem Maße, daß durch eine Normal-OH-Lösung bei 38° bereits Verkohlung eintritt (Braunfärbung der Lösung unter Bildung von Huminsubstanzen).

100 ccm einer Normal-Kalilauge mit 1,8 g Traubenzucker versetzt, ergab nach wenigen Stunden der Durchlüftung bereits Braunfärbung der Lösung. Die Oxydation erfolgt mit abnehmender Geschwindigkeit, indem die Oxydationsprodukte hemmend auf die weitere Oxydation einwirken. In einer $\frac{N}{100}$ Kalilauge mit 0,3%igem Traubenzucker sank der Titer entsprechend 5 ccm der Versuchslösung von 4,5 ccm einer Salzsäure auf 3,1 ccm nach 12 Stunden, auf 2,2 ccm nach 18 Stunden, auf 0,9 ccm nach 24 Stunden, auf 0,3 ccm nach 36 Stunden, und 0,15 ccm derselben Salzsäure nach 48 Stunden.

Im Gegensatz zu allen übrigen Körpersubstanzen sind die Oxydationsprodukte des Traubenzuckers in alkalischer Lösung bereits untersucht worden. Traubenzucker geht nach LOBRY DE BRUYN und VAN ECKENSTEIN (Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft 28, S. 3078, 1895) in alkalischer Lösung zum Teil in Lävulose und Mannose über. Bei 90° zerfällt Traubenzucker in Natronlauge, in Milchsäure, Brenzkatechin und Ameisensäure, während bei Luftdurchleitung durch die alkalische Lösung nach FRAMM (Pflügers Archiv 64, S. 575, 1896) nur Aldehyd und Ameisensäure gebildet werden. Die restlose Verbrennung von Traubenzucker zu Kohlensäure und Wasser bei Körpertemperatur scheint im Reagenzglase noch nicht gelungen zu sein. Die Versuche über Oxydation der Kohlenhydrate durch OH^- und O_2 ergaben das eindeutige Resultat, daß die Oxydationsgeschwindigkeit nur bei geringem Molekulargewicht eine merkliche Größe

erreicht, daß aber nicht einmal zum Teil die Verbrennung des Traubenzuckers im Organismus auf eine im Protoplasma vorhandene OH^--Konzentration bezogen werden kann. Ebensowenig kann die Glykolyse, welche man bei Digerieren von Traubenzucker mit unerhitztem Serum beobachtet, auf den OH^--Gehalt des Serums bezogen werden, da die Umwandlung eines Grammoleküls Traubenzucker, wie oben erwähnt, im Liter Serum Jahre erfordern würde.

Nach Messungen der Serumreaktion mit Indikatoren schwankt der H^+-Gehalt zwischen 11 und 3×10^{-8} g H^+ im Liter bei Hunden und Pferden. Irrtümlicherweise wurde früher vom Verfasser vermutet, daß Serum die gleiche Reaktion besitze wie eine gleich starke Bikarbonatlösung. In Wahrheit reagiert eine 0,009 N-Bikarbonatlösung mit einem OH-Gehalt von $1{,}8 10^{-3}$ zehntausendmal so stark alkalisch als Blutserum von ungefähr 2×10^{-7} OH^-. Wenn Traubenzucker durch Bikarbonatlösung bei 38° oxydiert werden sollte, so würde er doch nicht merklich oxydiert werden durch den OH^--Gehalt der natürlichen Sera.

Der oxydative Abbau der Eiweißkörper in Harnstoff, Kohlensäure und Wasser hat bei Körpertemperatur bisher im Reagenzglas nicht nachgeahmt werden können und die über Eiweißoxydation angestellten Durchlüftungsversuche haben denn auch eine überraschende Resistenz der kolloiden Eiweißlösungen gegen O_2 bei OH^--Überschuß erkennen lassen. Wie alle übrigen Kolloide erwies sich Eiweiß als dysoxydabel. Von SALKOWSKI[1] wurde an mehreren Stellen bereits darauf hingewiesen, daß die Verbrennung im Organismus nicht an den Eiweißsubstanzen, sondern fast ausschließlich an Spaltungsprodukten angreifen muß, und diese Ansicht erhält durch den Ausfall der Oxydationsversuche in der beschriebenen Anordnung eine neue Stütze. Lösungen von Hühnereiweiß in Kalilaugen von verschiedener Konzentration zeigen sich so resistent gegen Sauerstoff, daß selbst in einer Normal-OH-Lösung die Oxydationsgeschwindigkeit des Eiweißes praktisch zu vernachlässigen ist.

Im Einklang mit dem Fehlen einer merklichen Säurebildung bei Durchleiten von Sauerstoff stand der Ausfall von Versuchen, bei welchen in ESBACHS Albuminimeter die Eiweißmenge vor und nach dem Versuche gemessen wurde. Hühnereiweiß und Serumeiweiß zeigten keine merkliche Oxydation in Lösungen, deren OH-Gehalt von 1×10^{-3} bis 1 variierte. Kolloide Eiweißlösungen sind selbst bei hohen OH^--Konzentrationen und Körpertemperatur recht resistent gegen Sauerstoff.

Wie bei den Kohlenhydraten ändern sich sofort die Resultate, wenn wir nicht die Eiweißkörper, sondern ihre Spaltungsprodukte zu oxydieren versuchen. Die Hydrolyse der Eiweißkörper durch Fermente, Trypsin und autolytisches Ferment führt zu Produkten, welche in alkalischer Lösung

[1] Siehe auch SALKOWSKI, „Über Autolyse". *Deutsche Klinik.* Berlin 1903. Urban & Schwarzenberg.

erheblich vom Sauerstoff oxydiert werden und wir dürfen vermuten, daß auch im Organismus die Verbrennung durch Oxydasen so gut wie ausschließlich nur an den hydrolytischen Spaltungsprodukten des Eiweißes stattfindet. Die leichte Oxydierbarkeit der Spaltungsprodukte des Eiweißes im Reagenzglas erklärt die Tatsache der Schwierigkeit des Eiweißansatzes im Organismus. Da bei der Verdauung die Eiweißkörper in kleine, leicht oxydable Bruchstücke zerschlagen werden, erscheint die im Körper beobachtete Verbrennung des gesamten Nahrungseiweißes in kurzer Zeit verständlich, während bei Einführung von genuinem Eiweiß in Form von Serum in die Blutbahn eines Tieres das eingeführte Eiweiß nur ganz allmählich verbraucht wird. Im Organismus wie im Reagenzglase erscheint das kolloidale Eiweiß schwerer verbrennlich als seine Spaltungsprodukte. Besonders wichtig für das Zustandekommen des oxydativen Eiweißabbaues erscheint der Nachweis von karbaminsaurem Ammoniak unter den Oxydationsprodukten der tryptischen Eiweißspaltungsprodukte. Allerdings verbrennt im Organismus das Eiweiß so gut wie restlos zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser, während im künstlichen Verbrennungsversuch nur ein Bruchteil in karbaminsaures Ammoniak, die Vorstufe des Harnstoffes, verwandelt wird. Diese Differenz erscheint verständlich, wenn wir den hemmenden Einfluß der Oxydationsprodukte auf den weiteren Verlauf der Oxydation in Rechnung ziehen. Während im Organismus durch Enzyme das karbaminsaure Ammoniak in Harnstoff umgewandelt und so die Bildung eines Gleichgewichtes verhindert wird, muß im Versuchskolben die Oxydation mit stetig abnehmender Geschwindigkeit erfolgen und nach Erreichung eines bestimmten Gleichgewichts praktisch stationär bleiben. Bei Zugabe eines harnstoffbildenden Enzymes zur Versuchslösung müßte auch im Versuchskolben die Oxydation weiter fortschreiten. Bei Gegenwart erheblicher Mengen von OH^--Jonen werden die im Körper gebildeten Enzyme so rasch zerstört, daß experimentell der obige Versuch nicht ausgeführt werden konnte. Eine besondere Untersuchung verdient noch die Frage nach dem Einfluß der Sauerstoffspannung auf die Oxydationsgeschwindigkeit, wofür noch weitere Versuchsreihen notwendig sind, mit Variation der Sauerstoffkonzentrationen. Die Sauerstoffspannung muß im Protoplasma bedeutend geringer angenommen werden als in der Luft, sehr wahrscheinlich geringer als die Sauerstoffspannung des venösen Blutes (30 mm Hg). Die tatsächlich beobachtete Geschwindigkeit der Verbrennung schwer verbrennlicher Substanzen im Organismus beruht weder auf hoher Sauerstoffspannung noch auf einer hohen OH^--Konzentration in den Geweben, sondern nur auf der Wirkung von Enzymen. Ohne Oxydasen findet im Organismus keine Verbrennung statt. **Nach dem Ergebnis der obigen Versuche müssen wir annehmen, daß die kolloiden Substanzen auch im Organismus erst nach oder während der Einwirkung hydrolytisch spaltender Enzyme der Oxydasenwirkung zugänglich sind.**

Uber die Verbrennung innerhalb der lebendigen Substanz.

(Verhandlungen der Physiolog. Gesellsch., 1. März 1904.)

Bei der bekannten Tatsache, daß eine große Reihe organischer Substanzen in alkalischer Lösung bei Sauerstoffgegenwart sich oxydieren (autooxydabel sind), lag der Gedanke nahe, daß auch innerhalb der lebendigen Substanz, deren Reaktion man für alkalisch hielt, die Verbrennung auf derselben Grundlage beruhe. Namentlich vom Traubenzucker war es bekannt, daß er in ganz schwach alkalischen Lösungen sich oxydiert, wenn für genügende Sauerstoffzufuhr gesorgt wird. Nachdem durch die Methode der Prüfung der absoluten Reaktion mit Indikatoren[1] festgestellt ist, daß die Reaktion im Protoplasma praktisch als neutral anzusehen sei, ein Resultat, welches durch Gaskettenmessungen bestätigt wurde, muß die Frage nach der Verbrennung in der lebendigen Substanz einer erneuten Untersuchung unterzogen werden. Die früher so beliebten Erörterungen und Untersuchungen über das Vorkommen von aktivem Sauerstoff, welcher die Verbrennung schwer verbrennlicher Substanzen im Organismus bei niederer Temperatur erklären sollte, hatten keinerlei Aufschluß über die Verbrennung innerhalb der lebendigen Substanz gegeben, noch viel weniger kann der OH-Jonengehalt der Körpermedien zur Erklärung dieser Verbrennung herangezogen werden, da bei der fast absoluten Neutralität der Körpermedien die Umwandlung eines Gramm-Moleküls Traubenzucker Jahre erfordern würde. Dem Körper stehen für den oxydativen Abbau der verbrennlichen Substanzen einzig und allein Fermente zur Verfügung, „Oxydasen“, welche bei annähernd neutraler Reaktion und Körpertemperatur den gleichen Abbau bewirken, wie hohe OH-Konzentrationen bei bedeutend höherer Temperatur.

Bei einer Temperatur von 38°, der Körpertemperatur der Säugetiere, zeigten sich alle untersuchten, aus dem Tierkörper dargestellten kolloiden Substanzen selbst gegen hohe OH-Konzentrationen außerordentlich resistent, trotzdem für stete Sauerstoffzufuhr Sorge getragen war; so resistent, daß wir vermuten dürfen, daß auch im lebenden Organismus die ungespaltenen Kolloide vor Verbrennung geschützt sind.

Die Versuche über die Verbrennung in Laugen von bekannten OH-Konzentrationen bei Innehaltung einer bestimmten Sauerstoffspannung während

[1] Die Methode erlaubt in ihrer jetzigen Form Unterschiede von einigen Hundertmillionstel Normalität zu erkennen. Über die Methode siehe *Zeitschrift für Elektrochemie*. 1904. Bd. II. S. 19.

des Versuches bewiesen, daß Eiweißstoffe, kolloide Kohlenhydrate und Fette selbst in Normal-OH-Lösungen bei einer Sauerstoffspannung von etwa 152 mm Quecksilber und 38° Temperatur nicht merklich sich oxydieren. Durch Titration der benutzten Laugen vor und nach dem Versuch wurde der Eintritt und der Grad der Oxydation der Versuchssubstanzen festgestellt. Durch zahlreiche Kontrollversuche war vorher festgestellt, daß durch die Versuchsanordnung keine Oxydation vorgetäuscht werden konnte.

Die kolloiden Körpersubstanzen würden nach dem Ergebnis dieser Versuche selbst dann nicht bei 38° mit merklicher Geschwindigkeit verbrennen, wenn die OH-Konzentration der Körpermedien auf das Millionfache dessen gesteigert würde, was die direkte Messung der OH-Konzentration ergeben hat.

Absolut unangreifbar erwiesen sich die geprüften Substanzen Eiweißstoffe, kolloide Kohlenhydrate; Fette und Seifen nicht in Normallaugen bei Sauerstoffdurchleitung, aber es war die Oxydation selbst in vielen Stunden kaum nachweisbar.

Eine deutliche Abhängigkeit der Oxydationsfähigkeit von dem Molekulargewicht zeigte sich darin, daß die in Wasser ganz unlösliche Stärke und Zellulose gar nicht angegriffen wurden, daß aber Glykogen eine sehr geringe Oxydierbarkeit erkennen ließ, daß ferner Seifen, die ebenfalls kolloide Lösungen in Wasser bilden, nur sehr geringe Oxydierbarkeit aufwiesen im Gegensatz zu allen wirklich wasserlöslichen Spaltungsprodukten der Körpersubstanzen von kleinerem Molekulargewicht.

Seifen sind, wie KRAFT durch Fehlen der Siedepunktserhöhung nachwies, in Wasser kolloid, in Alkohol bilden sich Doppelmoleküle, wie Verfasser ebenfalls durch die Siedepunktsbestimmung auffand. Es gibt also streng genommen keine kolloiden Substanzen, sondern nur kolloidale Lösungen.

Während in kolloidaler Lösung die untersuchten Substanzen sich als dysoxydabel erwiesen hatten, zeigte sich schon bei viel geringeren OH-Konzentrationen die Einwirkung des Sauerstoffes auf die Spaltungsprodukte und Abbauprodukte der Eiweißstoffe und Kohlenhydrate. Sobald durch Verdauungsfermente die Molekulargröße verringert wurde, konnte erhebliche Oxydation bei Körpertemperatur nachgewiesen werden, wobei die Spaltungsprodukte des Eiweißes nicht erheblich hinter dem so äußerst leicht oxydierbaren Traubenzucker zurückblieben. Von SALKOWSKI wurde in mehreren Arbeiten bereits darauf hingewiesen, daß die Verbrennung im Organismus beinahe ausschließlich an Spaltungsprodukten angreifen muß; eine Ansicht, die durch die Oxydationsversuche des Verfassers eine neue Stütze findet.

Da die Blut- und Zellflüssigkeiten der höheren Tiere, so genau sie auch in vielen Fällen den Neutralpunkt erreichen, doch die Tendenz zeigen, spurenweise nach der Seite der Alkaleszenz hin abzuweichen, dürfen wir vermuten, daß uns die Oxydation durch OH-Jonen ein ähn-

liches Abbild der Oxydasenwirkung bei annähernd neutraler Reaktion geben wird, wie die Verdauung mit Salzsäure uns ein Bild von der Wirkung der Pepsinsalzsäure zu geben imstande ist. In einem früheren Vortrag wies Verfasser darauf hin, daß man das Pepsin als Sammler von H-Jonen auffassen könnte, da Pepsinsalzsäure wirkt wie stärkere Salzsäure bei der gleichen Temperatur. Es liegt nahe, auch die Oxydasen aufzufassen als Jonensammler, so daß die Oxydasen wirkten wie eine starke OH-Lösung. Ebenso wie Pepsin den meßbaren H-Jonengehalt einer Lösung nicht vermehrt, sondern stark vermindert, so daß es auch in Lösungen, die schwach sauer reagieren, stark wirksam sich erweisen kann, werden wir von Oxydasen infolge ihres inneren OH-Gehalt stark oxydierende Wirkung in annähernd neutralen Lösungen erwarten können. Ist diese Hypothese richtig, dann müssen die feinsten Erhöhungen des OH-Gehaltes einer Lösung, die an sich völlig gleichgültig für die Schnelligkeit der Oxydation sich erweisen würden, bei Anwesenheit von Oxydasen sich eminent wirksam zeigen, ebenso wie Pepsin durch an sich völlig unwirksame Erhöhung des H-Jonengehaltes einer Lösung seine Wirkung auf das Vielfache steigert. In der Tat beobachtete Zuntz, daß durch Zufuhr kohlensaurer Alkalien die Verbrennungen im Organismus sich stark beschleunigen lassen, und doch bleibt dabei die Reaktion der Körpersäfte annähernd neutral. Wie wichtig die Anwesenheit der OH-Jonen auch bei neutraler Reaktion für alle Oxydationen ist, beweist die Tatsache, daß ohne sie überhaupt keine Verbrennung zustande kommen kann. Neutralisieren wir eine Säure durch eine Base, so bildet sich Wasser H_2O durch Zusammenschließen der Jonen H und OH. Gäbe es nun eine Verbrennnng von Sauerstoff durch direkte Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff, so hätten wir Wasser von zweierlei Herkunft auf der Erde zu unterscheiden. Ein bekanntes Experiment zeigt nun, daß jedes Wassermolekül nur durch Zusammentritt der Jonen H und OH entstanden ist, indem völlig getrockneter Wasserstoff sich mit völlig trockenem Sauerstoff nicht verbindet, völlig trockenes Knallgas sich nicht zur Explosion bringen läßt. Es fehlen bei Abwesenheit von Wasser die H- und OH-Jonen. Für Kohle gilt, wie Versuche des Verfassers bewiesen, das gleiche. Völlig getrocknete Kohle läßt sich in völlig trockenem Sauerstoff nicht verbrennen, und es ist eine den Chemikern und den Heizern von Dampfmaschinen bekannte Tatsache, daß Anfeuchten von Kohle ihre Verbrennlichkeit stark befördert. Die Oxydationsformel der Kohle lautet nicht $C + O_2 = CO_2$, sondern wir müssen eine Jonenformel für die Verbrennung des Kohlenstoffes konstruieren. Vielleicht lautet die Verbrennungsformel des Kohlenstoffes

[1] Diese Jonenformel für die Verbindung von C und O ist hypothetisch. Wer sich an der Annahme stößt, daß Kohlenstoff vier positive Valenzen soll aufweisen können, der berücksichtige Abegg, Versuch einer Theorie der Valenz. Christiania 1905.

$$\overset{+}{\underset{+}{C}}{}^{+}_{+} + 4OH = C\begin{smallmatrix}OH\\OH\\OH\\OH\end{smallmatrix}$$

$C(OH)_4$ zerfällt in CO_2 und $2H_2O$ auf dem Wege über H_2CO_3.

$$C\begin{smallmatrix}OH\\OH\\OH\\OH\end{smallmatrix} = H_2CO_3 + H_2O \quad H_2CO_3 = CO_2 + H_2O$$ [1]

Jedenfalls beweisen die Experimente, daß Oxydation oder Verbrennung ohne OH-Jonen überhaupt nicht zustande kommt, so daß die wiederholt ausgesprochene Vermutung an Wahrscheinlichkeit gewinnt, daß alle chemischen Reaktionen Jonenreaktionen sind.

Die Verbrennung des Eiweißes, welches im Organismus fast restlos zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser oxydiert wird, findet in den oben besprochenen Oxydationsversuchen deshalb kein Analogon, weil die entstehenden Oxydationsprodukte hemmend auf die Oxydation einwirken. Der Organismus sorgt durch Wegschaffung der Oxydationsprodukte für eine restlose Verbrennung, während in den Reagenzglasversuchen die Oxydation mit immer abnehmender Geschwindigkeit vor sich gehen muß. Da in den Oxydationsprodukten des Eiweißes nach vorangegangener tryptischer Verdauung karbaminsaures Ammoniak sich nachweisen ließ, so können wir voraussehen, daß bei Anwesenheit eines harnstoffbildenden Fermentes wie in der Leber auch bei der künstlichen Oxydation ein beträchtlicher Teil des Eiweißes sich zu Harnstoff müßte verbrennen lassen, da durch Wegschaffung der Oxydationsprodukte Kohlensäure und Ammoniak immer neue Substanzmengen der Oxydation unterliegen müßten.

Das Ausbleiben der Bildung beträchtlicher Harnstoffmengen im Oxydationsversuch mit Eiweißspaltungsprodukten beweist nicht, daß die Verbrennung im Organismus in prinzipiell anderer Weise erfolgt als durch die OH-Jonen bei Sauerstoffgegenwart im Versuchskolben.

Eine besondere Untersuchung verdient noch die Frage nach dem Einfluß der Sauerstoffspannung auf die Oxydationsgeschwindigkeit, wofür noch neue Untersuchungsreihen notwendig sind mit Variation der Sauerstoffkonzentration. Aus der Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff folgt, daß im Blut und in den Geweben die Sauerstoffspannung sehr viel geringer ist als in der Luft[1]. Hämoglobin vermehrt die den Organen zugeführte Sauerstoffmenge (gegenüber O gesättigtem Serum), vermindert aber dafür die Sauerstoffspannung. Die tatsächlich beobachtete Geschwindigkeit der Verbrennung schwer verbrennlicher Substanzen im Organismus beruht weder auf hoher Sauerstoffspannung, noch auf einem hohen OH-Gehalt in den Körpermedien. Ohne Anwesenheit von Oxydasen findet im Organismus keine Verbrennung statt.

Angreifbar für die Oxydasen werden die kolloiden Substanzen erst nach oder während der Einwirkung hydrolytisch spaltender Fermente.

[1] Etwa 80 mm Hg.

Beiträge zur physiologischen Chirurgik der vom Sympathikus innervierten Organe.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

(Hierzu Tafel IV.)

Die Fortschritte, welche die chirurgische Technik durch Einführung der Antisepsis und vor allem der Asepsis gemacht hat, eröffneten auch der Physiologie neue, noch durchaus nicht genügend bearbeitete Forschungsgebiete durch die Möglichkeit, die Schädigung der Tiere durch die Operationen auf das denkbar geringste Maß zu beschränken, und die maßgebenden Untersuchungen erst nach der in wenigen Tagen erfolgenden Heilung der Operationswunden anzustellen. Unter Beachtung aller Hilfsmittel der modernen Chirurgie ist von einer ganzen Reihe von Forschern die planmäßige Untersuchung des zentralen und peripheren Nervensystems in Angriff genommen worden mit dem Erfolge einer stetigen und sicheren Erweiterung unserer Kenntnisse über den Bau und die Funktionen des gesamten Nervensystems. Weit geringer sind die Fortschritte unserer Erkenntnis von der Tätigkeit der vegetativen Organe und wir könnten von einer völligen Stagnation auf diesem Gebiete sprechen, wenn nicht durch J. PAWLOW und seine Schüler die planmäßige Erforschung der Tätigkeit der Verdauungsorgane mit vollem Erfolge bereits in Angriff genommen wäre.

Die physiologische Chirurgik des Verdauungskanales bietet für eine ganze Reihe von Operationen durch die Anwesenheit von Milliarden von Infektionserregern auf der gesamten inneren Oberfläche des Verdauungstraktus Schwierigkeiten von ganz anderer Größenordnung, als die Untersuchung der übrigen stets sterilen inneren Organe, zumal das sympathische Nervensystem teilweise im Innern lebenswichtiger Organe vor einem chirurgischen Eingriff geschützt liegt (z. B. im Herzen). Die zu den vegetativen Organen führenden Nervenbahnen erschweren durch die Variabilität ihres Verlaufes die nervöse Isolierung der Organe in hohem Grade. Es darf daher nicht wundernehmen, daß grundlegende Fragen auf dem Gebiete der vom Sympathikus innervierten Organe noch der Beantwortung harren und immer neue Operationen erdacht werden müssen, um den Einfluß des sympathischen Nervensystems auf die Funktion der innervierten Organe klarzulegen.

Wie schon oben erwähnt, ist die völlige Trennung der vom Sympathikus innervierten Organe von jeder Ganglienzelle in den meisten Fällen eine Unmöglichkeit. Die sympathischen Nervennetze enthalten fast stets inner-

halb der Organe eingestreute Ganglienzellen, namentlich innerhalb der längsgestreiften Muskulatur, und die Ganglienzellen konnten daselbst mit neueren Methoden auch an Stellen nachgewiesen werden, welche man früher für frei von Ganglienzellen gehalten hatte.

Längsgestreifte Muskulatur von allen Ganglienzellen getrennt scheint nach Erfahrungen an der längsgestreiften Muskulatur der Iris im Gegensatz zu quergestreifter Muskulatur nicht zu degenerieren, sondern ihre Erregbarkeit zu wahren bis Regeneration der Nerven erfolgt ist. Wie lange die Erhaltung der Reizbarkeit andauert, ist allerdings noch nicht genügend untersucht.

Diejenigen Drüsen, bei denen eine Abtrennung von der Mehrzahl der Ganglienzellen des sympathischen Nervensystems möglich ist (wie z. B. bei den Speicheldrüsen), sollen unter der Erscheinung der paralytischen Sekretion degenerieren. Die Folgen der Trennung drüsiger Organe von den zugehörigen sympathischen Ganglienzellen sind allerdings so wenig untersucht, daß wir weder wissen, ob die Drüse nach Wiedererlangung der nervösen Verbindungen regeneriert, noch ob die paralytische Sekretion ein physiologisch wirksames Sekret zu liefern imstande ist, noch ob die paralytisch sezernierende Drüse einer aktiv sezernierenden in bezug auf Blutdurchströmung und Verhalten der Zellkerne gleichzusetzen ist. Immerhin wirft die Tatsache, daß paralytische Sekretion von Drüsen nach Trennung von ihrem sympathischen Zentralnervensystem eintritt, ein Licht auf die vielumstrittene trophische Funktion der sympathischen Nerven. Da zur Erhaltung der Leistungsfähigkeit eines jeden Organes, welches im unversehrten Organismus periodisch funktioniert, ein Wechsel von Tätigkeit und Ruhe notwendig ist, so muß die andauernde Tätigkeit der paralytisch sezernierenden Drüse zur Zelldegeneration führen, ebenso wie andauerndes Tetanisieren die quergestreifte Muskulatur zur raschen Degeneration bringt. Unmittelbar nach der Trennung vom Nervensystem werden die Drüsenzellen aufhören zu sezernieren, bis die Anhäufung der zu sezernierenden Stoffe im Innern der Zelle eine solche Reizbarkeitssteigerung hervorgerufen hat, daß die mannigfaltigsten äußeren Reize eine Absonderung veranlassen, welche aber aus Mangel an regulierenden Nervenreizen nicht zur normalen Sekretion, sondern nur zur Entfernung des jeweiligen Überschusses führt. Wie die nach Herausnahme des Rückenmarkes anfänglich gelähmte Harnblase beim Harnträufeln trotz fortwährender Abgabe von Harn gefüllt bleibt, könnten auch die paralytisch sezernierenden Drüsenzellen trotz dauernder Sekretion nicht imstande sein, sich der Sekretstoffe in dem nötigen Umfange zu entledigen, bis durch die fortwährende Tätigkeit eine Erschöpfung der Drüsenzellen eintritt. Wenn diese Vorstellungen von dem Zustandekommen der paralytischen Sekretion richtig sind, bestände der trophische Einfluß des sympatischen Nervensystems für diese Organe in der Regulierung des Wechsels von Tätigkeit und Ruhe, der für die

Erhaltung dieser Organe notwendig ist. Die Verbindung mit dem nervösen Zentralorgan wirkte auf die Drüse wie eine Hemmung für die Tätigkeit der einzelnen Drüsenzelle, welche nur im Moment des von der Ganglienzelle her zufließenden Reizes aufgehoben ist. Die ausgiebige Funktion bei der durch Nervenreiz ausgelösten Tätigkeit führt zu einer so ausgiebigen Abgabe der Sekrete, daß ein andauerndes Sezernieren ohne zufließende Nervenreize ausgeschlossen ist.

Ebenso wenig unterrichtet wie über das Verhalten der vom Sympathikus innervierten Drüsenzellen nach Durchtrennung der letzten zuführenden Nervenbahnen, der postzellulären Fasern Langleys, sind wir über das Verhalten der Organe mit längsgestreifter Muskulatur nach Beseitigung aller sympathischen Ganglienzellen. Wenn berichtet wird, daß die längsgestreifte Muskulatur der Blutgefäße ihren Tonus auch nach Durchtrennung aller bekannten Nervenbahnen wiedergewinnt, daß selbst ein so komplizierter Vorgang wie die Entleerung der Harnblase nach völliger nervöser Isolierung des Organes möglich sein soll, so muß billig bezweifelt werden, daß die beobachteten Vorgänge nach Ausschaltung aller sympathischen Ganglienzellen möglich sind. Wie schon oben erwähnt, finden sich sympathische Ganglienzellen in allen Organen mit längsgestreifter Muskulatur auch an Stellen, welche man früher für frei von Ganglienzellen gehalten hatte. Diejenigen vom Sympathikus innervierten Organe, welche wie das Herz, der Uterus, Magen- und Darmwandung komplizierter Bewegungen fähig sind, verlieren die Befähigung zur normalen automatischen Reizerzeugung nach möglichst vollständiger Ausschaltung der intramuskulären sympathischen Ganglienhaufen, behalten dagegen, wie weiter unten ausführlicher gezeigt werden soll, nach völliger Isolierung vom Zentralnervensystem ihre Funktionsfähigkeit in so hohem Maße, daß erst eine eingehendere Untersuchung die Folgen der nervösen Isolierung der vom Sympathikus innervierten Organe wird klarlegen müssen.

Es kann nicht scharf genug unterschieden werden zwischen Isolierung der vom Sympathikus innervierten Organe vom Zentralnervensystem und Trennung der innervierten Zellen vom sympathischen Nervensystem. Nur der erstere Fall konnte bisher einer genaueren Untersuchung unterzogen werden, für den zweiten Fall müssen wir nach dem Ergebnis der bisherigen Isolierungsversuche bei Herz und Darm Verlust der physiologischen Funktion als Folge der Isolierung vom Nervensystem voraussetzen.

Da die Ganglienzellen des sympathischen Nervensystems nicht bloß in den innervierten Organen selber gelegen sind, sondern in den sympathischen Ganglien Konzentrationspunkte außerhalb der Organe besitzen, so könnte die nervöse Isolierung der Organe zu verschiedenen Resultaten führen, wenn die Trennung der Nervenbahnen zentral oder peripherwärts von den sympathischen Ganglien nur als bloße Relaisstationen und nicht als Reflexzentren aufzufassen sind. Fast in jedem einzelnen Punkte bedürfen unsere

Kenntnisse vom sympathischen Nervensystem noch der Erweiterung und Sicherstellung.

Die Selbständigkeit des sympathischen Nervensystems und der zugehörigen Organe gegenüber dem Zentralnervensystem wurde bisher aus nicht immer einwandsfreien Versuchen erschlossen. Die Versuche von GOLTZ an Hunden mit verkürztem Rückenmark hatten ergeben, daß die vegetativen Funktionen nach einer solchen Operation nicht merklich geschädigt erscheinen. Stoffwechsel, Verdauung, Resorption, Nierenfunktion, bei weiblichem Tier selbst die Fortpflanzung zeigen keine merkliche Störung, während die zur Begattung erforderlichen Reflexe des männlichen Tieres fehlen. Versuche von ROBERT MÜLLER in Erlangen[1] führten zu demselben Ergebnis. Diese Versuche können die Unabhängigkeit des sympathischen Nervensystems vom Zentralnervensystem deshalb nicht beweisen, weil durch die Vagi, welche in diesen Versuchen erhalten geblieben waren, noch ein Zusammenhang mit der Medulla oblongata bestand. Wie weit die im Vagus verlaufenden sympathischen Fasern sich an den Baucheingeweiden verteilen, ob Leber, Niere, Geschlechtsorgane ebenso wie Magen und Darmkanal durch den Vagus von der Medulla oblongata aus innerviert werden, wissen wir nicht. Ebenso zweifelhaft wie in den eben erwähnten Versuchen bleibt das Gelingen der völligen Isolierung vom Zentralnervensystem in denjenigen Versuchen, in welchen durch Ausrottung des Plexus solaris oder von Beckenganglien versucht wurde, Baucheingeweide ihres Zusammenhanges mit dem Zentralnervensystem zu berauben. Beim Magen wurde die Exstirpation des Plexus solaris sogar kombiniert mit der Durchschneidung, ohne daß völlige Isolierung gewonnen wurde. Die sympathischen Ganglien und der Plexus solaris sind keine bestimmt lokalisierten Organe, sondern der größte Teil des Mesenteriums enthält zahllose Geflechte von sympathischen Nervenbahnen und Zellen in der variabelsten Anordnung. Es erscheint unmöglich, den Plexus solaris so zu exstirpieren, daß alle vom Rückenmark zu den Baucheingeweiden ziehenden Nervenbahnen durchtrennt werden. Abgesehen von dieser Unmöglichkeit der vollständigen Ausführung der beabsichtigten Operation ist die Exstirpation der sympathischen Ganglien nicht der richtige Weg, um das Verhalten der vom Sympathikus innervierten Organe nach reiner Trennung vom Zentralnervensystem zu studieren. Es ist schon oben darauf hingewiesen, daß wir zu unterscheiden haben zwischen der Trennung des sympathischen Nervensystems vom Zentralnervensystem und Trennung der Organe von allen außerhalb gelegenen sympathischen Ganglien.

Die in den folgenden Zeilen beschriebene Operationsweise gestattet, soweit unsere heutigen Kenntnisse reichen, die Trennung aller Nervenbahnen, welche vom Zentralnervensystem zu den sympathischen Ganglien

[1] ROBERT MÜLLER, Klinische Studien über die Innervation der Blase usw. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.* Bd. XXI. S. 86.

ziehen, von denen aus die Baucheingeweide innerviert werden, ohne Ausschaltung zentraler Elemente des sympathischen Nervensystems. Wir wissen allerdings noch nicht, ob nicht im Verlaufe des Nervus vagus bis zur Kardia des Magens die zu den Baucheingeweiden führenden Fasern eine Unterbrechung durch Ganglienzellen erleiden. Wäre dies der Fall, etwa im Ganglion jugulare des Vagus, so wären allerdings sympathische Ganglienzellen durch die Operation ausgeschaltet, aber es würde sich gerade in diesem Falle beim Vagus um bloße Relaisstationen handeln und nicht um Übergänge von sensiblen, von den Baucheingeweiden herkommenden Bahnen auf motorische. Die Frage nach dem Vorkommen von sensiblen Bahnen im sympathischen Nervensystem scheint dem Verfasser auch durch die Reflexversuche von Langley, der ein solches Vorkommen leugnet, nicht genügend geklärt.

Um die Isolierung des Nervensystems der Baucheingeweide vom Zentralnervensystem mit möglichster Schonung der sympathischen Ganglien auszuführen, kombinierte Verfasser die Durchschneidung beider Vagi oberhalb der Kardia mit der Durchschneidung der beiderseitigen Nervi splanchnici majores et minores mit der Herausnahme des Rückenmarkes in der Höhe des fünften Brustwirbels. Die Abbildung auf Tafel IV gibt eine Orientierung über den Ort der Durchschneidung der Nervenbahnen, welche vom Zentralnervensystem zum sympathischen Nervensystem der Baucheingeweide führen.

Durch die Untersuchungen von J. Pawlow und seiner Mitarbeiter wurden die Schwierigkeiten aufgedeckt, welche der Erhaltung von Hunden nach der Durchschneidung beider Vagi unterhalb des Zwerchfells entgegenstehen, und in Magenspülungen und sachgemäßer Darreichung von Säure oder Alkali das Mittel an die Hand gegeben, den auftretenden Störungen zu begegnen. Ein vom Verfasser operierter Hund überlebte 6 Wochen lang die Durchschneidung beider Vagi oberhalb der Kardia und die beiderseitige Durchschneidung der Nervi splanchnici, einen halben Monat lang die daran angeschlossene Exstirpation des Rückenmarkes vom fünften Brustwirbel abwärts. Durch die Sektion wurde festgestellt, daß eine nachträgliche Infektion der Rückenwunde, die zu einer tödlichen Meningitis führte, stattgefunden hatte, und daß ein kleiner Ast des Vagus oberhalb der Durchschneidungsstelle abging, der einen kleinenBezirk der Magenwandung in der Nähe der Kardia innervierte. Mit Ausnahme dieser kleinen Partie der Magenwandung waren sämtliche Baucheingeweide, Darmtraktus, Leber, Pankreas, Harnblase, Nieren und Geschlechtsorgane von jeder Verbindung mit dem noch vorhandenen Zentalnervensystem befreit gewesen, ohne jede Schädigung des sympathischen Nervensystems in der Bauchhöhle. Der operierte Hund war lebhaft und munter, selbst nach der Herausnahme des Rückenmarkes vom fünften Brustwirbel abwärts, und zeigte erst 2 Tage vor seinem Tode Krankheitserscheinungen, welche von der stattgehabten Infektion herrührten. Stoffwechsel, Verdauung und Nierenfunktion

zeigten keine gröberen Abweichungen von der Norm. Die gleichzeitige Durchschneidung der beiderseitigen Splanchnici majores et minores gilt als eine tödliche Operation, indem der Hund sich in seine erweiterten Bauchgefäße verbluten soll. Trotzdem die Sektion die Durchschneidung der Splanchnici sicherstellte, überlebte der Hund die in einer Sitzung ausgeführte Durchschneidung beider Vagi oberhalb der Kardia und beider Splanchnici, ohne schlimme Folgen der eingreifenden Operation erkennen zu lassen. Nur in den ersten Tagen wies leichtes Erbrechen auf die Durchschneidung der Vagi hin. Die Operationswunde war in wenigen Tagen per primam geheilt. Für eine Wiederholung der hier beschriebenen Operationen wird es sich trotz dieses guten Resultates empfehlen, die Durchschneidung der Vagi und Splanchnici zweizeitig auszuführen, um einer inneren Verblutung durch Lähmung der Venen der Bauchhöhle vorzubeugen. Pawlow empfiehlt für die Nachbehandlung nach doppelseitiger Vagotomie die Anlegung einer Magenkanüle, um stets bequem den Mageninhalt auf seine Reaktion untersuchen zu können und die leicht eintretenden Störungen durch Eingabe von Salzsäure oder Sodalösung ausgleichen zu können. Man wird vorsichtig handeln, wenn man in einer Operation nur die Durchschneidung eines Vagus und der Splanchnici der einen Seite ausführt, und nach etwa 14 Tagen bis 3 Wochen die Durchschneidung des zweiten Vagus und der anderseitigen Splanchnici mit der Anlegung einer Magenkanüle kombiniert.

Die Durchschneidung der Splanchnici, welche immerhin technische Geschicklichkeit erfordert, kann übrigens ganz umgangen werden, wenn man die Herausnahme des Rückenmarkes vom zweiten, statt, wie Verfasser es ausführte, vom fünften Brustwirbel abwärts ausführt. Oberhalb dieser Stelle sind Nervenbahnen, welche vom Rückenmark zu den Baucheingeweiden verlaufen, nicht mehr nachgewiesen, so daß in diesem Falle die Splanchnici erhalten bleiben können.

Die Operationen der Durchschneidung der Vagi oberhalb der Kardia und der Splanchnici sind in der Literatur genügend beschrieben, so daß eine ausführlichere Schilderung an dieser Stelle sich erübrigt, dagegen bedarf die Herausnahme des Rückenmarkes einiger Erläuterungen. Verfasser entfernte, um das Rückenmark herauszunehmen, nach Anlegen einer nur kleinen Haut- und Muskelwunde den Dornfortsatz des fünften Brustwirbels und durchtrennte nach Eröffnung der Dura das Rückenmark quer in der üblichen Weise. Sogleich nach der Querdurchtrennung wurde die Wunde wieder geschlossen und auch die Haut sorgfältig vernäht. Durch eine zweite Wunde am Ende der Lendenwirbelsäule wurde alsdann ein Zugang zu den unteren Partien des Rückenmarkes geschaffen, wobei wiederum nur der Dornfortsatz eines Wirbels entfernt zu werden brauchte. Nach Eröffnung der Dura wurde das Rückenmark durch Arterienklemmen gefaßt und aus der unteren Öffnung unter stetem Nachfassen mit Arterienklemmen heraus-

gewunden, so daß das entfernte Rückenmarkstück im Ganzen als Beweis für die gelungene Isolierung des Bauchsympathikus demonstriert werden konnte. Allzuscharf sich anspannende Nervenwurzeln, welche dem Herausziehen großen Widerstand entgegensetzen, werden durch einen langen Finder oder stumpfen Haken, der in den Duralsack eingeführt und dem Rückenmark parallel herausgeführt wird, durchrissen. Ein Mitfassen von Dura in die Arterienklemmen ist sorgfältig zu vermeiden, da in diesem Falle die Herausnahme des Rückenmarkes nicht gelingt. Bei diesem Operationsverfahren ist die Schädigung der Tiere durch die Herausnahme des Rückenmarkes auf das unumgänglich Notwendige beschränkt. Die Abbildung auf Tafel IV zeigt die Orte, an welchen die Dornfortsätze der Wirbel an beiden Operationsstellen entfernt wurden, und die Länge des herausgezogenen Rückenmarkstückes; die Stellen, an welchen die Vagi und die Splanchnici durchtrennt wurden, sind durch schwarze Striche auf der Abbildung markiert worden.

Alle Fragen, welche sich auf das Verhalten des sympathischen Nervensystems und der von diesem versorgten Organe nach Trennung von dem Zentralnervensystem beziehen, werden sich an derart operierten Tieren bequem studieren lassen, während für die vollständige Isolierung der einzelnen Organe von allen außerhalb gelegenen Ganglien besondere Operationsweisen erdacht werden müssen.

Die vom Verfasser in einer früheren Arbeit[1] beschriebene Isolierung der Nervensystems des Hundeherzens entsprach insofern nicht den oben gestellten Bedingungen an eine isolierte Durchtrenuung der vom Zentralnervensystem zum Sympathikus verlaufenden Bahnen, als jederseits das Ganglion cervicale inferius wie das Ganglion stellatum exstirpiert worden war. Es erscheint recht wahrscheinlich, daß ein großer Teil der Herznerven in diesen Ganglien eine Unterbrechung durch eingeschaltete Ganglienzellen erfährt. Der Effekt der nervösen Isolierung des Hundeherzens, in der oben beschriebenen Weise ausgeführt, war eine erhebliche Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Tieres, welches die verschiedenen Operationen 11 Monate lang überlebte. Das Tier ähnelte auffallend einem Neurastheniker, wie überhaupt die Auffassung der Neurasthenie als einer Schädigung der Beziehungen zwischen zentralem und sympathischem Nervensystem eine systematische experimentelle Nachprüfung verdiente.

Die völlige Isolierung des Herzens verlangte eine Entfernung aller außerhalb des Herzens gelegenen sympathischen Ganglien, die besonders zwischen dem Anfangsteil der Aorta und Pulmonalis gelegen sind; die Trennung des Herznervensystems vom zentralen Nervensystem erforderte eine Schonung aller zum Herznervensystem gehörigen sympathischen

[1] Hans Friedenthal. Über die Entfernung der extrakardialen Herznerven bei Säugetieren. *Dies Archiv.* 1902. Physiolog. Abtlg. S. 135.

Ganglien. Beide Operationen sind technisch möglich, da, wie Verfasser[1] zeigen konnte, Tiere bei Anwendung künstlicher Atmung die ausgiebigste Eröffnung des Thorax unter Spaltung des Sternum ohne Nachteil überstehen können. Wenn auch keine dieser beiden Operationen bisher ausgeführt zu sein scheint, so manifestierte sich doch in den oben ausgeführten Versuchen die große Selbständigkeit des sympathischen Herznervensystems.

Bedeutend leichter als die nervöse Isolierung des Herzens läßt sich die Isolierung der Niere ausführen. Schält man die Niere aus ihrer Kapsel und isoliert sorgfältig Arterie, Vene und Ureter, so ist man sicher, alle überhaupt denkbaren Verbindungswege zwischen intrarenalem und extravenalem Sympathikus durchtrennt zu haben. Es wird vorteilhaft sein, diese Operation nur einseitig auszuführen, um einen einwandsfreien Vergleich zwischen einer normal innervierten und einer völlig isolierten Niere an demselben Tiere an der Hand zu haben.

Um den Harn jeder Niere in bequemer Weise gesondert auffangen zu können, teilte Verfasser die Harnblase eines Hundes in zwei voneinander abgeschlossene Hälften, deren jede den Harn einer Niere aufnimmt und durch eine verschließbare Dauerkanüle nach außen ableitet. Die Abbildung auf Tafel IV zeigt einen derart operierten Hund mit geteilter Harnblase. Die Operation wurde in der Weise ausgeführt, daß das Abdomen eines männlichen Hundes vom Nabel abwärts in der Mittellinie gespalten und die entleerte Harnblase samt Ureteren freigelegt wurde. Die vordere Wand der Harnblase wurde darauf in der Mittellinie gespalten, die Medianlinie der hinteren Harnblasenwand dagegen nur bis auf die Muscularis durchtrennt und die Schleimhaut nach rechts und links von der Medianlinie von der Muscularis abpräpariert. So wurde in derselben Weise operiert wie J. PAWLOW bei der Operation seiner Teilung des Magens mit Erhaltung der Magennerven verfährt, und auch bei der Teilung der Harnblase ist der Zweck dieses etwas komplizierten Operationsverfahrens die Erhaltung der Nerven und vor allem der reichen Gefäßverbindungen auf der hinteren and unteren Seite der Harnblase. Bei Durchtrennung der ganzen Dicke der hinteren Harnblasenwandung erscheint ein Absterben der isolierten Hälften nicht ausgeschlossen. Die beiden Hälften der Harnblase werden nun zu zwei wurstförmigen Hohlschläuchen vernäht, indem erst Schleimhaut mit Schleimhaut, alsdann Muscularis mit Muscularis sorgfältig verbunden wird. Das Ende der Schläuche umfaßt, was die Abbildung auf Tafel IV nicht deutlich erkennen läßt, die innere Platte einer zusammenschraubbaren Dauerkanüle von passender Größe, welche durch einen engen Schlitz in der seitlichen Bauchwand hindurchgesteckt und durch Aufschrauben der äußeren Verschlußplatte befestigt wird. Ist diese Operation beiderseitig ausgeführt, so wird das Blasenende der Urethra sorgfältig durch

[1] A. a. O.

Nähte verschlossen, damit das eiterige Sekret der Hundeurethra nicht die Bauchhöhle infiziert. Der Verschluß der Wunde in der Mittellinie erfolgt durch Nähte in zwei Etagen in der üblichen Weise. Bei der ersten in dieser Weise ausgeführten Operation erfolgte Heilung der Wunden in wenigen Tagen, und es konnte der Harn jeder Niere gesondert bequem durch einen in die Kanüle gesteckten Gummischlauch nach außen abgeleitet oder durch Verschluß der Dauerkanüle in der künstlichen Harnblase gestaut werden. Die stete Durchnässung der Tiere mit Urin, die Schwierigkeiten des quantitativen Auffangens des Harnes und die leichte Möglichkeit einer Infektion, die nach Anleguug einer Uretherfistel in den Kauf genommen werden müssen, fallen bei diesem Verfahren der Teilung der Harnblase fort. Eine Kombination dieser Operation mit der oben beschriebenen nervösen Isolierung einer Niere verspräche zu wichtigen Aufschlüssen über die Bedeutung der Innervation der Niere zu führen. Von prinzipieller Bedeutung für die Auffassung des sympathischen Nervensystems wäre eine Untersuchung der Frage, ob auch die Niere nach der Trennung von dem sympathischen Nervensystem eine Sekretion erkennen ließe, die mit der paralytischen Sekretion isolierter Speicheldrüsen in Parallele gestellt werden könnte.

Wie die Untersuchung der Zusammensetzung des Harnes uns Aufschluß gewährte über die Funktion der Nieren, so würde die Untersuchung der Sekrete der übrigen vom Sympathikus innervierten Organe vor und nach ihrer Trennung vom sympathischen Nervensystem uns Aufschluß über die Funktion dieser Innervation verschaffen können. Freilich ist vorauszusehen, daß bei unpaaren Organen wie Leber und Pankreas die Schwierigkeiten der Untersuchung noch erheblich höhere sein werden, als beim Studium der Niereninnervation. Bei jedem Schritt in dieser Richtung wird die von Pawlow und seinen Mitarbeitern ausgearbeitete Technik der physiologischen Chirurgik des Verdauungstraktus die besten Dienste leisten können.

Einen gewissen Aufschluß über die Tätigkeit der Baucheingeweide und deren Veränderung durch Zerstörung von Nervenbahnen werden wir aus der Untersuchung der Lymphe gewinnen können, wenn wir mit Asher annehmen, daß die Lymphe ein Produkt der Organtätigkeit ist, welches in Menge und Zusammensetzung mit letzterer variiert.

Obwohl wegen der Gerinnbarkeit der Lymphe das Anlegen einer Dauerkanüle in den Ductus thoracicus unmöglich gemacht ist, gelingt es durch eine verhältnismäßig einfache Operation, eine permanente Fistel des Ductus thoracicus zu erhalten und ganz nach Belieben die Lymphe abfließen zu lassen, um sie aufzusammeln und zu untersuchen oder aufzustauen, um einen andauernden Verlust der Lymphe außerhalb der Versuchszeiten zu vermeiden. Schon verschiedene Forscher benutzten die Einmündung des Ductus thoracicus in die großen Venen, um Kanülen in letztere einzubinden, aus denen die Lymphe abfloß. Um eine permanente Fistel des Ductus

thoracicus zu erhalten, ist es nur nötig, die Vena anonyma, die Vena subclavia und die Vena jugularis sowie alle in das kardiale Ende der Vena jugularis einmündenden Venen abzubinden, die Vena jugularis einige Zentimeter oberhalb der Einmündung des Ductus thoracicus in die Vena subclavia abzuschneiden und, wie es die Abbildung auf Tafel IV zeigt, mit umgelegtem Rand in der Haut zu vernähen. Die Einmündung des Ductus thoracicus findet sich beim Hunde gewöhnlich genau in der Vereinigungsstelle von Vena subclavia und Vena jugularis. Sind alle zuführenden Venen abgebunden, so muß aus der Fistelöffnung klare Lymphe abfließen, welche nur zum Teil aus dem Ductus thoracicus, zum Teil aus dem Halslymphgang stammt.

Will man die Lymphe des Ductus thoracicus gesondert untersuchen, so muß der Halslymphgang doppelt unterbunden und ein Stück des Ganges exstirpiert werden. Zur Vermeidung eines Pneumothorax ist große Vorsicht bei der Unterbindung der Vena anonyma anzuraten. Eine Gerinnung der Lymphe tritt bei dieser Operationsweise nicht ein, da die Lymphe überall nur mit intakter Venenschleimhaut in Berührung kommt. Für kürzere Zeit kann eine starke, paraffinierte Kanüle in die Fistel eingeführt werden, die mit Heftpflaster am Halse festgehalten wird, um das quantitative Aufsammeln der abfließenden Lymphe zu erleichtern. Nachts und außerhalb der Versuchszeiten verhindern die Halsmuskeln als natürliches Ventil das Abfließen der Lymphe aus der Fistel. Es gelingt nämlich ohne Schwierigkeit, bei der Vernähung der Halswunde das nach außen führende Stück der Vena jugularis so zwischen die Halsmuskeln zu lagern, daß normalerweise das Lumen der Vene durch den Muskeldruck verschlossen wird. Um die Lymphe zum Ausfließen zu bringen, genügt ein leichtes Verschieben der Muskulatur mit einem Heftpflasterstreifen, wenn man die Einführung einer Kanüle in die Fistel vermeiden will. Ein derart operierter Hund konnte noch eine Woche nach stattgehabter Operation zur Untersuchung der Lymphe verwendet werden; es ist anzunehmen, daß auch noch für längere Zeit eine Erhaltung der Tiere möglich sein wird, da die Stauung der Lymphe anscheinend keine schädlichen Folgen für die Gesundheit der Tiere mit sich bringt. Fürchtet man durch Anastomosen der beiderseitigen Bauch und Brustlymphgänge Lymphe zu verlieren, so muß die Unterbindung des rechten Brustlymphganges mit der oben beschriebenen Operation kombiniert werden. Selbst die doppelseitige Abbindung der Brustlymphgänge wird, wie frühere Versuche des Verfassers bewiesen, von den Tieren vertragen. Es ist kaum zu bezweifeln, daß die Lymphe der Bauchorgane vor und nach der Trennung derselben vom Zentralnervensystem oder gar von allen außerhalb der Organe gelegenen sympathischen Ganglien erhebliche Unterschiede in Quantität und Qualität aufweisen wird, die einen Fingerzeig abgeben können für die Rolle, welche den vom Zentralnervensystem zum sympathischen Nervensystem fließenden Impulsen

zukommt. Keineswegs dürfen wir aus den Versuchen über die Isolierung des Herzens und der Baucheingeweide folgern, daß der Zusammenhang zwischen Zentralnervensystem und sympathischem Nervensystem von geringer Wichtigkeit sein müsse. Mag auch die Funktion der Organe im groben erhalten sein, so fehlt doch das zur vollen Leistungsfähigkeit notwendige Zusammenarbeiten der verschiedenen Organsysteme, fehlt vor allem die Mehrleistung, zu welcher die vom Sympathikus versorgten Organe allein durch Innervation vom Zentralnervensystem befähigt werden, wenn es die Bedürfnisse des Gesamtorganismus erfordern. Die Speicheldrüsen sondern den Speichel selbst nach Aufhören der Blutzirkulation ab, wenn genügende Reize die Zellen treffen, aber wie gering ist die auf solchem Wege erzielte Sekretion gegenüber der Sekretion der vom Zentralnervensystem reflektorisch erregten Drüsen, deren Blutzirkulation auf das Drei- bis Fünffache gesteigert ist. Das Herz arbeitet wohl nach Trennung der extrakardialen Herznerven regelmäßig weiter, jedoch ist die Anpassung an gesteigerte Muskelleistung verschwunden, welche allein den unversehrten Organismus zu seinen erstaunlichen Leistungen befähigt, und selbst die Leistungen der quergestreiften Skelettmuskeln würden eine bedeutende Verminderung erfahren, wenn nicht mehr die sympathischen Nerven der Muskelblutgefäße für eine bedeutende Beschleunigung der Blutzirkulation während der Tätigkeit Sorge tragen würden. Der Magen vermag wohl einen geringen, zur Erhaltung des Lebens eben ausreichenden Rest einer normalen Funktion sich zu erhalten nach Durchschneiden der Vagi und Herausnahme des Rückenmarkes, allein der bloße Anblick der tätigen Magenschleimhaut bei reflektorischer Erregung der Vagi belehrt uns über die auf das Vielfache gesteigerte Energie der Leistungen der vom Sympathikus innervierten Organe bei reflektorischer Reizung vom Zentralnervensystem her. Es ist bekannt, in wie auffallender Weise die Funktion der Milchdrüsen abhängt von der Beeinflussung vom Zentralnervensystem, wie vielfach sich gerade bei diesem Organ wie auch beim Herzen und den Geschlechtsorganen die Beeinflussung durch das Zentralnervensystem nicht nur in einer Vermehrung, sondern bei unzweckmäßiger Innervation auch in einer Verminderung der Leistungen äußert.

Die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems durch das Zentralnervensystem wird schon deshalb die lebhafteste Aufmerksamkeit des Arztes auf sich ziehen müssen, weil die zum sympathischen Nervensystem fließenden Impulse der Weg sind, auf welchem unsere Handlungen auf Aufbau und Abbau unseres Körpers zurückwirken. Ebenso wie die zweckmäßige Innervation die Leistungen der vegetativen Organe auf das Vielfache steigern kann, vermag dauernde unzweckmäßige Innervation von seiten des Gehirns den festgefügtesten Organismus bei günstigsten äußeren physiologischen Lebensbedingungen zu zerstören. Wir dürfen nach dem Ausfall der Tierexperimente vermuten, daß schon eine Störung der nor-

malen Beziehungen zwischen zentralem und sympathischem Nervensystem eine Abnahme der Leistungsfähigkeit mit sich bringen wird, wie sie für den Neurastheniker charakteristisch ist, und umgekehrt vermag stete Beeinflussung der vegetativen Organe von seiten eines starken Zentralnervensystems einen nach vererbter Anlage schwächlichen und kraftlosen Organismus zu erstaunlichen Leistungen zu befähigen. Wenn auch durch die Vererbung die Richtung unseres Stoffwechsels und damit unsere morphologische Gestaltung in feste Bahnen eingezwängt erscheint, wird doch ein intensiveres Studium der nervösen Beeinflussung der vegetativen Organe dazu führen können, uns einen erhöhten Einfluß selbst auf die Formbildung unseres eigenen Organismus zu sichern.

Herrn Prof. PAWLOW, dem diese Arbeit gewidmet ist, spreche ich für die mannigfache, in seinem Institut genossene Unterweisung meinen herzlichen Dank aus, ebenso wie Herrn Geheimrat H. MUNK für die Erlaubnis, die Tierexperimente in seinem Institut ausführen zu dürfen. Hunde mit den in den Abbildungen auf Taf. IV skizzierten Operationen waren im Laufe des Sommersemesters 1904 der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin demonstriert worden.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV.

Fig. 1: Hund mit herausgenommenem Rückenmark nach beiderseitiger Durchschneidung der Vagi und Splanchnici.

Fig. 2: Hund mit geteilter Harnblase. In jede Hälfte ist eine verschließbare Dauerkanüle eingelegt. Die Hinterwand der Blase ist undurchtrennt.

Fig. 3: Hund mit permanenter Fistel des Ductus thoracicus. Die Vena jugularis ist nach Abbindung der Vena anonyma, der Vena subclavia und aller zuführenden kleineren Venen so zwischen den Halsmuskeln nach außen geführt, daß die Muskeln das Abfließen der Lymphe verhindern.

Über einen experimentellen Nachweis von Blutsverwandtschaft.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

II. Teil.

Über die Verwertung der Reaktion auf Blutsverwandtschaft[1].

Blutsverwandt nennen wir Organismen, welche von einem gemeinsamen Vorfahren abstammen. Diese gemeinsame Abstammung ist das einzige Band, welches blutsverwandten Organismen gemeinsam zu sein braucht, und wir kennen kein einziges untrügliches Zeugnis, um die Blutsverwandtschaft von Organismen zu erkennen, deren Abstammung von einem gemeinsamen Vorfahren wir nicht direkt beobachtet haben. Für gewöhnlich beurteilt der Naturforscher nach dem Grade der äußeren Ähnlichkeit den Grad der Blutsverwandtschaft von Organismen, ausgehend von der Erfahrung, daß in den meisten Fällen durch die Gesetze der Vererbung dafür gesorgt ist, daß blutsverwandte Organismen wenigstens in homologen Stadien des Lebens einander ähnlicher sind, als allen übrigen Organismen. Nur wo wir wirklich homologe Stadien vergleichen, kann uns die morphologische Ähnlichkeit über das Vorhandensein einer Blutsverwandtschaft aufklären, nichthomologe Lebensstadien der Organismen haben in vielen Fällen nicht die geringste Ähnlichkeit[2], welche auf Blutsverwandtschaft deuten könnte. Ehe es bekannt war, daß die Ammocoeteslarven sich zu Neunaugen entwickeln, stellten die Zoologen diese beiden Entwicklungsstadien desselben Tieres in verschiedene Gattungen, und ein gleicher Irrtum würde uns heute noch bei allen Tierformen mit Generationswechsel und mit Metamorphose begegnen, bei denen die Abstammung der verschiedenen Generationen voneinander oder die Umformung der verschiedenen Lebensstufen sich unserer direkten Beobachtung entzöge. Welche morphologische Ähnlichkeit sollte bestehen zwischen einem eben befruchteten Säugetierei und dem erwachsenen Säugetiere, und doch kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß der sich entwickelnde Embryo und seine Eltern in jedem Lebensstadium blutsverwandt sind in einem Grade, der nur noch von dem Grade

[1] Vortrag, gehalten auf der Naturforscherversammlung in Breslau, September 1904.

[2] Die uns heute bereits bekannt wäre. Erst der weitere Fortschritt der Entwicklungslehre wird uns eine fundamentale Ähnlichkeit in den morphologisch so different erscheinenden Lebens- und Entwicklungsstadien desselben Organismus nachweisen können.

der Blutsverwandtschaft, wie sie zwischen mehreren Geschwistern besteht, übertroffen wird[1].

Bei Askariden wurde die Tatsache beobachtet, daß die Zahl und Anordnung der Chromosomen bei allen Zellteilungen stets die gleiche und für die betreffende Spezies charakteristisch ist. Nehmen wir an, dies gelte für alle Organismen mit mitotischer Kernteilung, so hätten wir in dieser Konstanz der Chromosomenzahl das einzige uns bisher bekannt gewordene Zeichen für die Zugehörigkeit der verschiedensten ontogenetischen Stadien eines Organismus zu einer bestimmten Spezies zu erblicken. In jeder anderen bekannten morphologischen Hinsicht wie auch in chemischer Zusammensetzung, Wassergehalt, Stoffwechsel und welche Funktion immer wir ins Auge fassen mögen, unterscheiden sich die verschiedenen Stadien eines sich entwickelnden höheren Organismus mehr voneinander als Individuen verschiedener Genera, Familien und Ordnungen.

Erst der biologische Nachweis von Blutsverwandtschaft (mit Hilfe der Fällungsreaktion im Serum vorbehandelter Tiere) erlaubt uns die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Entwicklungsstadien eines Tieres zu ein und derselben Spezies im Reagenzglas mit Sicherheit nachzuweisen und so das wirklich Blutsverwandte als zusammengehörig zu erkennen.

BORDET hatte gefunden, daß Meerschweinchen, denen Blut einer fremden Tierart eingespritzt wird, ein Serum liefern, welches ein erhebliches Vermögen besitzt, die Blutscheiben der Tierart aufzulösen, deren Blut zur Einspritzung verwendet worden war[2]. Bei Einspritzung von körperfremdem Serum lieferten die Meerschweinchen ein Blutserum, welches einen Niederschlag ergab bei Vermischung mit dem Serum der Tierart, welche das zu den Einspritzungen benutzte Serum geliefert hatte. Fast gleichzeitige Untersuchungen von UHLENHUTH und WASSERMANN ergaben, daß das BORDETsche Verfahren gestattet, die Herkunft des Serums in alten, eingetrockneten Blutflecken zu bestimmen, indem die Lösung eines Blutfleckens Niederschläge nur in dem Serum solcher Tiere hervorruft, welche mit gleichartigem Blut oder Serum vorbehandelt waren.

UHLENHUTH zeigte, daß die vom Verfasser früher bereits auf Grund

[1] Organismen, welche von demselben Elternpaar abstammen, sind untereinander doppelt so nahe verwandt, als mit jedem der Eltern, mit denen sie nur die Gemeinsamkeit der Hälfte der für ihre Gestaltung maßgebenden Vererbungssubstanzen verbindet.

[2] BORDET verwendete zu seinen ersten Versuchen Kaninchenblut, welches er Meerschweinchen einspritzte. Er behauptete, daß vor solcher Einspritzung Kaninchenblutkörperchen durch Meerschweinchenserum nicht gelöst wurden. Diese Behauptung ist unrichtig, worauf Verfasser in früheren Arbeiten bereits hingewiesen hat. Die roten Blutkörperchen des Kaninchens werden bei 30° von jedem frischen Meerschweinchenserum gelöst. Es erscheint Verfasser von prinzipieller Bedeutung, daß durch diese Einspritzungen eine Fähigkeit nicht hervorgerufen, sondern nur vermehrt wurde, welche vorher bereits bestanden hatte, wenn auch in geringerem Grade. In vielen Fällen mag es für uns ja unmöglich sein, die ersten, schwachen Anfänge solcher Fähigkeiten nachzuweisen, im obigen Fall gelingt es sehr leicht.

der Hämolysinreaktion im Reagenzglas nachgewiesene Blutsverwandtschaft nahe verwandter Tierarten, wie Pferd und Esel, Fuchs und Hund, Mensch und Affe sich auch mit Hilfe der BORDETschen Reaktion nachweisen läßt, indem z. B. Kaninchen, denen Menschenblut oder Menschenserum eingespritzt war, ein Serum lieferten, welches nicht nur mit Menschenserum, sondern auch mit Affenserum Niederschläge ergab. WASSERMANN fand, daß zur Vorbehandlung der Kaninchen Blut oder Blutserum nicht unbedingt erforderlich war, sondern daß auch Speichel und Sputum Verwendung finden können. Er schloß aus seinen Versuchen, daß der identische Ausfall der BORDETschen Reaktion einen identischen Bau der Eiweißkörper nahe verwandter Arten beweise. Die ausgedehnteste Anwendung zum Nachweise von Blutsverwandtschaft fand die BORDETsche Reaktion in den Händen von NUTALL, welcher in seinem zusammenfassenden Buche „Blood Immunity and Blood Relationship"[1] über nicht weniger als 16000 vergleichende Versuche mit dieser Reaktion berichtet. NUTALL begnügte sich nicht mit einer Konstatierung des Eintritts der Reaktion, sondern maß das Volumen der entstehenden Niederschläge in graduierten Kapillaren und schloß aus der Massigkeit des Niederschlages auf den Grad der Verwandtschaft verschiedener Tierspezies. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Verfassers über Menschenbluttransfusion bei Menschenaffen und niederen Affen fand NUTALL fast völlige Übereinstimmung des Serums von Mensch und Menschenaffe, bedeutend geringere Übereinstimmung zwischen Mensch und niederen Ostaffen. Neu und wichtig war der Befund von NUTALL, daß amerikanische Affen nur recht geringe, Lemuren gar keine Verwandtschaft mit dem Menschen erkennen lassen. UHLENHUTH berichtete allerdings auf der Anthropologenversammlung zu Greifswald 1904 über positiven Ausfall der Reaktion mit Blut von Halbaffenarten[2]. NUTALL fand, daß der Ausfall der Reaktion um so weniger spezifisch ausfällt, je länger die Vorbehandlung der Tiere andauert, so daß er Sera erhalten konnte, welche mit jedem beliebigen Säugetierblut Niederschläge ergaben. Der Grad der Vorbehandlung ist also maßgebend für die Beurteilung der Resultate. Die NUTALLsche Methode der Volumenmessung der entstehenden Niederschläge kann mit angetrocknetem Blute in vielen Fällen nicht ganz exakt angestellt werden, indem wir die Serummenge in den in Kochsalzlösung gelösten Blutflecken nicht kennen. Verfasser verfuhr bei Prüfung der Frage nach dem Verwandtschaftsgrade zwischen anthropomorphen und cynomorphen Affen einerseits und dem Menschen andererseits in der Weise, daß er den ersten Beginn des Eintretens der Reaktion beobachtete. Injizierte Verfasser

[1] Cambridge 1904. Bezüglich der von NUTALL und seinen Mitarbeitern erhaltenen Resultate sei auf die Originallektüre dieses interessanten Werkes verwiesen.

[2] In dieser Richtung angestellte Versuche des Verfassers hatten bisher keinen sicheren Anhalt für eine nähere Verwandtschaft zwischen Mensch und Lemurenarten ergeben.

Kaninchen Blut einer cynomorphen Affenart, so erhielt er beim ersten Auftreten der Reaktion nur mit dem Blute cynomorpher Affen positive Reaktion, während Menschenblut und Blut der Menschenaffen negative Resultate ergaben. Da bei weiterer Verstärkung der Vorbehandlung gleichzeitig Menschenblut und Blut der anthropomorphen Affen positive Reaktion erkennen ließen, so war durch diese Versuche bewiesen, daß Mensch und Menschenaffe gleichartige und und nur entferntere Beziehungen zu den cynomorphen Affen besitzen und dementsprechend in einer gemeinsamen Unterordnung zu vereinigen sind[1]. Der positive Ausfall der BORDETschen Reaktion beweist nur dann nähere Verwandtschaftsbeziehungen, wenn wir durch negativen Ausfall der Reaktion mit dem Blute anderer Tierarten über den Grad der Wirksamkeit der benutzten Sera unterrichtet sind. Benutzt man stets nur schwach wirksame Sera, welche eben anfangen die Reaktion zu geben, so findet man den vom Verfasser beim Studium der Hämolysinwirkung gefundenen Satz „Gleiche Tierfamilie, identisches Blut" auch durch den Ausfall der Fällungsreaktion bestätigt.

Um die Blutsverwandtschaft zwischen Embryonen und erwachsenen Individuen derselben Spezies mit Hilfe der Fällungsreaktion zu beweisen, wurden wirksame Sera vermischt mit Kochsalzextrakten von Leibessubstanz von Embryonen in verschiedensten Entwicklungsstadien. Zuerst wurden Mäuseembryonen, der leichten Materialbeschaffung wegen, der Untersuchung unterworfen. Mit peinlichster Genauigkeit ist bei der Empfindlichkeit der Verwandtschaftsreaktion darauf zu achten, daß auch nicht Spuren von mütterlichem Blut oder Gewebssaft als Verunreinigung sich einschleichen. Bei älteren Embryonen gelingt es leicht, durch Exstirpation der fötalen Leber, deren Substanz auf Löschpapier angetrocknet wird, sich einwandfreies Material zu verschaffen, bei den jüngsten Entwicklungsstadien, welche untersucht wurden, Fruchtblasen der Maus von 1½ mm Durchmesser, wurde nach sorgfältiger Spülung der Fruchtblase mit glühender Nadel die Fruchtblase angestochen und der Inhalt ebenfalls auf Löschpapier aufgefangen und getrocknet. Beim Menschen gelang es mir nicht, Material zu sammeln, welches Embryonen entstammte, die jünger als zwei Monate gewesen wären. Embryonen vom zweiten Monat an aufwärts lieferten aber einwandfreies Material für die Untersuchungen. Von Hundeembryonen kamen nur solche, die ein Alter von etwa vier Wochen besaßen, zur Verwendung.

Alle diese Versuchsreihen ergaben das gleiche Resultat. Es gelingt mit Hilfe der Fällungsreaktion die Blutsverwandtschaft der verschiedenen Stadien der Ontogenese nachzuweisen und damit morphologisch und chemisch so differente Bildungen, wie sie Embryonen verschiedener Entwicklungsstadien darstellen, als zusammengehörig zu erkennen. Quantitative Ver-

[1] HANS FRIEDENTHAL, Beiträge zur Frage der systematischen Stellung des Menschen im zoologischen System. *Berlin. Akad. Berichte.* 1902.

suche ließen sich mit dem gesammelten Embryonenmaterial nicht anstellen, weil die auf Löschpapier angetrocknete Menge von Leibessubstanz nicht dosiert werden konnte[1].

NUTALL[2] war es bei seinen Versuchen nicht gelungen, bei Vorbehandlung von Kaninchen mit Nagerblut Verwandtschaftsreaktion zu erzielen. Dieses negative Resultat beruht wahrscheinlich auf einer zu kurze Zeit fortgesetzten Vorbehandlung der von NUTALL benutzten Tiere, da es bei genügender Zahl von Injektionen gelingt, gegen Nagerblut stark wirksames Kaninchenserum zu erzielen. Mäuse werden durch Kopfabschneiden in eine Schale, die 1%ige Kochsalzlösung enthält, entblutet und das defibrinierte verdünnte Mäuseblut nach Filtration durch Papierfilter Kaninchen subkutan injiziert. Bei jeder der Einspritzungen, die in kurzen Zwischenräumen wiederholt wurden, erhielt ein Kaninchen das gesamte Blut einer Maus. Um die Sicherheit der Resultate zu erhöhen, wurden mehrere Kaninchen gleichzeitig derselben Vorbehandlung unterworfen. Keines der mit Nagerblut vorbehandelten Kaninchen ließ den Eintritt der Verwandtschaftsreaktion vermissen. Freilich bedarf es einer ganzen Reihe von Einspritzungen, bis das Kaninchenserum Wirksamkeit erkennen läßt. Eines der Kaninchen lieferte z. B. nach der zehnten, ein anderes Kaninchen nach der elften Einspritzung ein stark wirksames Serum, dessen Wirksamkeit bei weiteren Einspritzungen nur noch wenig gesteigert werden konnte[3], bei anderen Tieren waren noch häufigere Einspritzungen erforderlich. Von Zeit zu Zeit wurde den Tieren durch einen Aderlaß Blut entzogen, dessen Serum auf Wirksamkeit geprüft wurde, um auf diese Weise mit Sicherheit den Beginn der Wirksamkeit feststellen zu können.

Versuch. Kaninchen, schwarz, ♂, 1950 g schwer, erhält Blut einer Maus in 1%iger Kochsalzlösung subkutan, am 3. Dezember 1903, am 5. Dezember 1903, am 7. Dezember 1903, am 9. Dezember 1903, am 11. Dezember 1903, am 14. Dezember 1903. Am 14. Dezember werden dem Tiere 25 ccm Blut aus Carotis dextra entnommen. Das klare Serum gibt nach 24 Stunden keine Reaktion mit Mäuseblutkochsalzextrakt. Das Kaninchen erhält weitere Einspritzungen am 16. Dezember, am 18. Dezember, am 21. Dezember, am 23. Dezember. Am 23. Dezember Blutentnahme aus Carotis sinistra 25 ccm.

Das nach 24 Stunden abgesetzte klare Serum gibt deutlichen Niederschlag bei Zusatz von 0,1 ccm Serum zu 5 ccm Blutkochsalzextrakt folgender Mäusearten:

---

[1] Die Reaktion fiel anscheinend schwächer aus, wenn fötale Leibessubstanz verwendet wurde, als wenn Blutserum erwachsener Individuen zur Verwendung kam.

[2] A. a. O.

[3] Ein Übelstand bei dem obigen Verfahren ist das Auftreten von Eiterungen an den Injektionsstellen. Trotzdem überlebten die Kaninchen über sechs Monate die eingreifende Behandlung und nahmen später an Gewicht sogar zu.

Probe I. 0,1 ccm Serum und 5 ccm Blutkochsalzextrakt von japanischer Tanzmaus. Blut auf Löschpapier angetrocknet, mit 1 %iger Kochsalzlösung extrahiert und alsdann bis zur völligen Klarheit filtriert.

Probe II. 0,1 ccm Serum und 5 ccm Blutkochsalzextrakt von gravider weißer Maus. Deutlicher, aber etwas weniger voluminöser Niederschlag. Das zur Vorbehandlung benutzte Blut entstammte weißen Mäusen, trotzdem gab das Blut der japanischen Tanzmaus stärkeren Niederschlag.

Probe III. 0,1 ccm Serum und 5 ccm Blutkochsalzextrakt von 24 Stunden alter Maus. Deutlicher Niederschlag.

Probe IV. 0,1 ccm Serum und 5 ccm Blutkochsalzextrakt von Mäusefötus etwa 5 Tage vor der Geburt. Deutlicher Niederschlag.

Probe V. 0,1 ccm Serum und 5 ccm Blutkochsalzextrakt von Mäusefötus. Fruchtblaseninhalt von 1,5 mm Durchmesser. Deutlicher Niederschlag.

Probe VI. 0,1 ccm Serum und 4 ccm Blutkochsalzlösung von Hundeblut. Sehr schwacher Niederschlag nach 24 Stunden. Bei Vermischung keine Trübung. Kontrollprobe.

Probe VII. 0,1 ccm Serum und 5 ccm 1%ige Kochsalzlösung. Zweite Kontrollprobe. Bleibt klar.

Die Versuche mit dem Serum der anderen mit Mäuseblut behandelten Kaninchen wurden in gleicher Weise angestellt und ergaben analoge Resultate. Durch Probe VI Vermischung des Kaninchenserums mit Hundeblutextrakt wurde bewiesen, daß das Serum noch spezifisch reagiert, da es mit nicht verwandten Säugerarten kaum merklichen Niederschlag nach 24 Stunden ergibt. Immerhin wäre es unrichtig, zu sagen, das Serum mit Mäuseblut vorbehandelter Kaninchen gibt allein mit Blut von Mäusearten einen Niederschlag. Verfasser erhielt einen schwachen Niederschlag mit Blut vom Hund, Pferd, Bär und vielen anderen Blutarten nicht verwandter Säugetiere, allerdings erst nach 24 Stunden, während bei Vermischung mit wirksamen Blutarten fast augenblickliche Trübung eintritt.

Das Serum der mit Mäuseblut vorbehandelten Kaninchen konnte auch zur Bestimmung des Verwandtschaftsgrades verschiedener Nagetiere verwendet werden.

Ein Kaninchen, welchem das Blut von neun weißen Mäusen subkutan injiziert worden war, lieferte ein Serum, welches dicke Niederschläge lieferte mit Blutlösung von Mäusearten, schwache Niederschläge mit Blut von Nagern, welche anderen Nagerfamilien angehörten und äußerst schwache, erst nach 24 Stunden deutliche Niederschläge mit dem Blut von Säugetieren aus anderen Ordnungen. Bei diesen Versuchen konnte wiederholt beobachtet werden, daß bei Innehaltung durchaus gleichartiger Versuchsbedingungen schnellste Trübung und voluminösester Niederschlag

nicht eintrat mit dem Blut der Tierart, dessen Blut zur Vorbehandlung der Kaninchen gedient hatte, sondern mit dem Blut nahe verwandter Tierarten; ein Resultat, welches mit Versuchen, die zuerst GRÜNBAUM veröffentlicht hatte, in bester Übereinstimmung steht.

Versuch.

Probe I. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von japanischer Tanzmaus, gab dicken Niederschlag.

Probe II. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von weißer Maus, gab erheblich schwächeren Niederschlag.

Probe III. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von eben geborener Maus, gab reichlichen Niederschlag.

Probe IV. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von Mäusefötus, gab deutlichen Niederschlag.

Probe V. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Extrakt von Mäusefruchtblase von 2 mm Durchmesser, gab schwachen Niederschlag.

Probe VI. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von Eichhörnchen, gab schwachen Niederschlag.

Probe VII. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von Murmeltier, gab schwachen Niederschlag.

Probe VIII. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von afrikanischem Stachelschwein, gab schwachen Niederschlag.

Probe IX. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von Aguti, gab schwachen Niederschlag.

Probe X. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt von Plumplori, gab sehr schwachen Niederschlag erst nach 24 Stunden.

Probe XI, XII, XIII, XIV, XV. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit je 5 ccm Blutkochsalzextrakt von Macropus rufus, Tapir, Steinkauz, Togoponny und Beutelratte, gab minimalen Niederschlag erst nach Verlauf von 24 Stunden.

Probe XVI. Kontrollprobe. 0,1 ccm Serum mit 5 ccm 1%iger Kochsalzlösung versetzt, blieb klar.

Wurde das Kaninchenserum soweit mit 1%iger Kochsalzlösung verdünnt, daß mit Blut der Maus nur noch geringe Niederschlagsbildung zu erzielen war, so trat Trübung nur noch mit Blut von Mäusen und Rattenarten ein. So gelang es, den vom Verfasser aus Hämolysinversuchen abgeleiteten Satz: „Gleiche Familie, identisches Blut“ auch mit Hilfe der Fällungsreaktion zu bestätigen. Bei Anwendung eben wirksamer Sera vorbehandelter Tiere oder bei Verdünnung des Serums bis zur Grenze der Wirksamkeit mit dem zur Vorbehandlung benutzten Blut tritt die Fällungsreaktion in der Regel nur noch ein mit Blutarten von Tieren, die der gleichen Tierfamilie angehören.

Das oben angegebene Gesetz, daß Embryonen verschiedensten Alters, durch gleichen Ausfall der Fällungsreaktion ihre Blutsverwandtschaft zu erkennen geben, konnte auch an Proben bestätigt werden, die mit Leibessubstanz von Menschenföten verschiedensten Alters angestellt waren. Kaninchen, welche mit etwa 575 ccm durch Tonkerzen filtrierten menschlichen Harnes vorbehandelt waren, lieferten ein Serum, welches noch bei starker Verdünnung mit Menschenblutextrakt Niederschläge ergab.

Versuch.

Probe I. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutkochsalzextrakt von Mensch, gab augenblickliche Trübung, nach 30 Minuten Niederschlag.

Probe II. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutextrakt vom Neugeborenen, gab starken Niederschlag.

Probe III. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Leibessubstanzextrakt von menschlichem Fötus, 6 Monate alt, gab Niederschlag schwächer wie Probe I und II.

Probe IV. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Leibessubstanzextrakt von menschlichem Embryo, 3 Monate alt, gab Niederschlag wie Probe III.

Probe V. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Leibessubstanzextrakt von menschlichem Embryo, 2 Monate alt, gab Niederschlag wie Probe III.

Probe VI. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Leibessubstanzextrakt von anderem menschlichen Embryo, gab Niederschlag wie Probe III.

Probe VII. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm 1 %iger Kochsalzlösung, Kontrollprobe, bleibt klar.

Das Ergebnis dieser mehrfach wiederholten Versuche stimmt völlig mit den an Mäuseföten erzielten überein. Eine Versuchsreihe mit Hundeföten, von deren ausführlicher Wiedergabe hier abgesehen werden soll, führte zu dem gleichen Ergebnis. Es war durchaus nicht vorauszusehen, daß durch die Fällungsreaktion die Blutsverwandtschaft der verschiedenen Entwicklungsstadien desselben Tieres sich würde nachweisen lassen, nachdem Arbeiten von SACHS[1] auf fundamentale Differenzen in dem Verhalten der Blutbeschaffenheit zwischen Embryo und erwachsenem Tier hingewiesen hatten. Versuche von UHLENHUTH, WASSERMANN und NUTALL über den Eintritt der Fällungsreaktion bei mit Eiereiweiß vorbehandelten Tieren hatten ergeben, daß nach Injektion mit Eiereiweiß Kaninchenserum Fällung auch mit Hühnerserum erkennen läßt. Diese Versuche kommen für die Frage nach dem Nachweis von Blutsverwandtschaft zwischen

[1] Über Differenzen der Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. *Centralbl. f. Bacteriol.* Bd. XXXIV (I). S. 686.

erwachsenem Tier und Embryo deshalb nicht in Betracht, weil das Hühnereiweiß kein Bestandteil des Hühnerembryo ist, sondern ein Sekret der Eiweißdrüsen des erwachsenen Huhnes, welches wie alle bisher untersuchten Sekrete des erwachsenen Tieres zur Vorbehandlung der Kaninchen geeignet ist.

Die oben mitgeteilten Versuche über Blutsverwandtschaft zwischen Embryo und erwachsenem Tier sollen eine Ergänzung finden in Versuchen, bei denen die Leibessubstanz der Embryonen bei Vorbehandlung der Kaninchen Verwendung findet. Es wäre denkbar, daß die Fällungsreaktion in diesem Falle schon beim ersten Eintritt der Reaktion weniger spezifisch ausfällt als bei Verwendung von Leibessubstanz der erwachsenen Tiere.

Weitere Grenzen als Beschränkung der Reaktion im ersten Beginn der Wirksamkeit auf Angehörige derselben Tierfamilie zeigen sich gerade am interessantesten Objekt der Untersuchung auf Blutsverwandtschaft, nämlich bei der Feststellung des Verwandtschaftsgrades zwischen Mensch und anderen Primatenarten. Wie besondere in dieser Richtung angestellte Versuche des Verfassers bewiesen, gibt Serum mit Menschenharn vorbehandelter Kaninchen bereits im ersten Beginn der Wirksamkeit gleichzeitige und gleichstarke Reaktion bei Vermischung mit Extrakten von Menschenblut und mit solchen von Menschenaffen. BRANCO[1] hatte mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß das Ergebnis der Transfusionsversuche des Verfassers, welche auf völlige Identität des Blutes von Mensch und Menschenaffe hingewiesen hatten, doch in einem gewissen Widerspruch stehe mit den sehr erheblichen morphologischen Differenzen dieser beiden Primatenarten. Wer sollte BRANCO nicht beistimmen, daß Mensch und Menschenaffe sich doch in ganz anderer Weise morphologisch different erweisen als Maus und Ratte, als Pferd und Esel, als Hund und Fuchs. Bei Untersuchung des Verwandtschaftsgrades zwischen Apteryx (Kiwi) und Strauß stieß Verfasser wiederum auf eine Tiergruppe, deren Vertreter bei sehr erheblicher morphologischer Verschiedenheit durch gleichen Ausfall der Fällungsreaktion beim ersten Beginn der Wirksamkeit zu einer zoologisch systematischen Einheit verknüpft werden. Die Mehrzahl der Zoologen neigte zu der am wirksamsten von FÜRBRINGER[2] verfochtenen Ansicht, daß die Ähnlichkeit der verschiedenen Laufvögel keine fundamentale sei, sondern daß Angehörige verschiedener gut fliegender Vogelarten durch gleichartige Lebensweise und Anpassung an die Laufbewegung sich eine äußerliche Ähnlichkeit sekundär erworben hätten. Der Ausfall der Reaktion auf Blutsverwandtschaft spricht nicht für die Richtigkeit dieser Ansicht. Strauß, Kasuar und Kiwi gaben deutlich Fällungsreaktion im Serum von Kaninchen, die mit Straußenblut vorbehandelt waren, zu einer Zeit, wo das Serum entfernter stehender Vogelarten noch keine erhebliche

[1] Der fossile Mensch. Jena 1902.

[2] FÜRBRINGER, Systematik der Vögel.

Fällung verursachte. Die Giftigkeit des Vogelblutes für Säugetiere machte die Vorbehandlung der Kaninchen zu einer etwas schwierigen Aufgabe. Oft genügt die intravenöse Injektion von 1 bis 2 ccm Vogelblut, um ein Kaninchen zu töten. Diese Eigenschaft der erheblichen Giftigkeit teilt das Vogelblut mit dem Reptilienblut, so daß die Verwandtschaft der Sauropsiden auch in dieser Eigenschaft ihres Blutes zutage tritt. Bei subkutaner Injektion von Straußenblut entstanden enorme, langsam heilende Eiterbeulen, welche das Arbeiten mit den vorbehandelten Kaninchen erschwerten. Trotz dieser Schwierigkeiten gelang es, zwei Kaninchen nach wiederholter Injektion von Straußenblut zur Anstellung der Versuche zu verwenden.

Versuch. Ein Kaninchen von 2400 g Gewicht erhielt am 16. Dezember 1903 eine Injektion von Straußenblutextrakt, welche durch Auflösen von trocken aufbewahrtem Straußenblut in 1%iger Kochsalzlösung bereitet war. Die auf einmal injizierte Blutmenge wurde auf etwa 2 ccm Straußenblut geschätzt. Es folgten gleichartige Injektionen am 18. Dezember 1903, am 21. Dezember 1903, am 8. Januar 1904 und am 13. Januar 1904. An diesem Tage entnommenes Blut gab ein wirksames Serum, während frühere Blutproben sich noch unwirksam gezeigt hatten.

Das nach 24 Stunden gewonnene klare Serum gab folgende Resultate:

Probe I. 0,1 ccm Serum, versetzt mit 5 ccm Straußenblutkochsalzextrakt, gab augenblicklich Trübung und starken Niederschlag.

Probe II. 0,1 ccm Serum, versetzt mit 5 ccm Kasuarblutkochsalzextrakt, gab nach einiger Zeit Trübung und schwächeren Niederschlag.

Probe III. 0,1 ccm Serum, versetzt mit 5 ccm Kiwiblut, gab augenblickliche Trübung und stärkeren Niederschlag wie Probe I.

Die Versuche wurden mit dem Serum des zweiten vorbehandelten Kaninchens mit gleichem Erfolge wiederholt.

Das Serum mit Straußenblut vorbehandelter Kaninchen ergab also starke Fällung bei Vermischung mit Blut von Strauß und Kiwi, schwächere mit Blut von Kasuar. Die weiteren Proben zeigten deutlich Verwandtschaft zwischen Straußen- und Schwimmvogelarten.

Probe IV. 0,1 ccm Serum mit 5 ccm Blut eines Bastardes von Sporengans und Moschusente gab schwachen Niederschlag.

Probe V. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Pelikan gab schwachen Niederschlag.

Probe VI. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Ibis gab schwachen Niederschlag.

Probe VII. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Trauerente gab schwachen Niederschlag.

Probe VIII. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Knäckente gab schwachen Niederschlag.

Probe IX. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Fregattenvogel gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe X. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Haubentaucher gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XI. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Trappe gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XII. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut der Taube gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XIII. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Mergus merganser gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XIV. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Amsel gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XV. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Zeisig gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XVI. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Papagei gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XVII. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Bussard gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XVIII. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Wespenweih gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XIX. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Schleiereule gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XX. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Riesenschildkröte gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XXI. Vermischung des Serums der obigen Form mit Blut von Drosselhäher gab kaum merklichen Niederschlag.

Probe XXII. Kontrollprobe. 0,1 ccm Serum, versetzt mit 5 ccm 1%iger Kochsalzlösung, bleibt klar.

Da die Ausdrücke starker, schwacher und kaum merklicher Niederschlag immerhin ein subjektives Moment in sich tragen, wird es vorteilhafter sein, in späteren Versuchen statt dessen den Grad der Verdünnung des Kaninchenserums anzugeben, bei welchem eben noch Niederschlagsbildung sich erkennen läßt. Die Volumenmessung der Niederschläge würde bei diesem Verfahren umgangen werden können.

Entsprechend der großen Gleichförmigkeit im Leibesbau der Vögel scheint die Verwandtschaftsreaktion in dieser Ordnung des Wirbeltierstammes weitere Grenzen zu umspannen als bei den differenzierter gebauten Säugetieren, doch fehlt es vorläufig noch an genügendem Untersuchungsmaterial, wie denn auch Untersuchungen an wirbellosen Tieren bisher nur in geringer Zahl von Nutall, systematische Versuche an Pflanzen überhaupt noch nicht ausgeführt zu sein scheinen.

In ihrer bisherigen Form gestattet die Verwandtschaftsreaktion nicht die Beziehungen einander sehr nahe stehender Tierarten klarzulegen. Menschen-

blut ist bisher durch keine Reaktion von dem Blute der morphologisch immerhin differenten Menschenaffen zu unterscheiden. Die Blutkörperchen der einen Art zeigen keine Veränderung im Serum der anderen. Behandelt man Kaninchen mit Einspritzung von Menschenharn, so läßt das Serum der Tiere im ersten Beginn der Wirksamkeit keinen Unterschied im Eintreten der Reaktion mit Serum von Mensch oder Menschenaffe erkennen. Die Arbeiten von EHRLICH und seinen Schülern haben uns eine sich beständig vermehrende Zahl von Methoden kennen gelehrt, um scheinbar einheitliche Reaktionen feiner differenzieren zu können, und es liegt nahe, diese Methoden auch zur differenzierteren Anwendung der Reaktion auf Blutsverwandtschaft zu verwenden, die in ihrer heutigen Form im besten Falle Säugetierblutarten unterscheiden läßt, die Tieren aus verschiedenen Familien derselben Ordnung entstammen. Wie wichtig wäre es aber, nicht nur Menschenblut vom Blut der Menschenaffen unterscheiden zu können, sondern womöglich das Blut der verschiedenen Menschenrassen voneinander mit Hilfe der Verwandtschaftsreaktion sondern zu können. Erst mit Auffindung einer solchen Methode wäre die Grundlage für eine natürlich begründete Aufstellung von Menschenrassen gegeben. Eine solche Differenzierung der Fällungsreaktion wäre natürlich nur in dem Falle möglich, daß die bei der Reaktion beteiligten Substanzgruppen bei Angehörigen verschiedener Genera derselben Tierfamilie eine verschiedene, für jedes Genus oder gar für jede Spezies charakteristische Molekularstruktur besäßen. Bisher ist es aber dem Verfasser nicht gelungen, innerhalb der Primaten solche Verschiedenheiten nachzuweisen und damit Blut des Menschen und der Menschenaffen in der gleichen Weise zu unterscheiden, wie es schon gelungen war, Blut von Schafarten von dem von Rinderarten zu sondern.

Um eine solche Sonderung von Menschen- und Affenblut zu versuchen, verfuhr Verfasser in folgender Weise:

Das Serum eines Kaninchens, welches mit 637 ccm durch Tonkerzen filtrierten Menschenharnes vorbehandelt war, wurde mit Menschenblutkochsalzextrakt versetzt. Auf 1 ccm Kaninchenserum kam etwa 0,3 ccm Menschenblutlösung. Es entstand augenblicklich nach Vermengung der beiden Sera starke Trübung und es setzte sich innerhalb 24 Stunden ein massiger Niederschlag zu Boden. Das Kaninchenserum wurde sorgfältig durch Filtration von jeder Spur dieses Niederschlages befreit und erneut mit dem Serum von Mensch und Menschenaffenarten versetzt. Bestand nun eine Differenz in der Molekularstruktur der fällenden Substanz bei Mensch und Menschenaffe, so mußte das klare Filtrat zum zweiten Male mit dem Blute des Menschen versetzt klar bleiben, dagegen mit Blut von Menschenaffenarten versetzt, eine Fällung ergeben. Der Ausfall dieser Versuche wies aber nicht auf eine solche Differenz hin. Versetzt mit dem Blut des Menschen, des Schimpansen, des Orang-Utan und des Gorilla

gab das klare Serum keine merkliche Fällung innerhalb 24 Stunden. Eine Andeutung von Fällungsreaktion war allerdings nach dieser Zeit in allen Reagenzgläsern zu erblicken, doch zeigte sich keine Differenz in der Stärke des minimalen Niederschlages zwischen Menschenblut und dem Blut der Menschenaffenarten. Es mußte schon die Gleichartigkeit der Stärke der Fällungsreaktion bei Verwendung von Blut des Menschen und der Menschenaffen Zweifel daran erwecken, ob es gelingen würde, Blut des Menschen und Blut des Menschenaffen zu differenzieren. Behandelt man nämlich Kaninchen mit Injektionen von Menschenharn, so kann man keinen Unterschied in der Fällung von Menschen- oder Menschenaffenserum durch das Kaninchenserum erblicken, ja in einzelnen Fällen gibt Blut des Menschenaffen stärkere Fällung im Serum mit Menschenharn vorbehandelter Kaninchen als Menschenblut.

War auch dieser erste Versuch der Differenzierung zwischen Blut des Menschen und des Menschenaffen fehlgeschlagen, so besaß der Versuch, Blut des Menschen und der niederen Affen zu differenzieren, mehr Aussicht auf Erfolg, da hier deutliche quantitative Differenzen vorhanden sind, indem das fällende Serum bei stärkerer Verdünnung nur mit Menschenblutserum, nicht aber mit dem Blut der niederen Affenarten reagiert. Allerdings muß Serum von Kaninchen, die lange Zeit mit Menschenharn vorbehandelt waren, auf das Zehntausendfache verdünnt werden, bis die Reaktion mit dem Blutserum niederer Affenarten ausbleibt.

Drei in diesem Sinne vom Verfasser angestellte Versuche führten aber selbst bei dieser anscheinend leichteren Aufgabe nicht zum Ziele. Allerdings kann aus diesem negativen Resultat nicht gefolgert werden, daß es überhaupt unmöglich sein wird, Blut von Mensch und anderen Primatenarten qualitativ und nicht blos quantitativ zu unterscheiden.[1]

Versuch I. Das Serum eines Kaninchens, welches lange Zeit mit Menschenharn vorbehandelt war, gab Fällungsreaktion mit Blutlösung von Mensch, Menschenaffe, cynomorphen Affenarten, platyrhinen Affen, Krallenaffen und Lemuren. (Uhlenhuth hatte zuerst auf die Reaktion mit Menschenblut vorbehandelter Kaninchen mit Lemurenblut aufmerksam gemacht. Nutall und der Verfasser hatten bei früheren Versuchen keine Reaktion entdecken können.) Zu obigem Serum wurde auf Löschpapier angetrocknetes Blut von Orang-Utan hinzugefügt, nachdem das Serum mit 1 %iger Kochsalzlösung auf das dreifache Volumen aufgefüllt war. Bei Zusatz des Orang-Utanblutes entstand eine Fällung. Der Niederschlag konnte schon nach einer Stunde abfiltriert werden. Zu dem klaren Filtrat wurde wiederum Orangblut hinzugesetzt und nach Verlauf von zwei Stunden wiederum klar filtriert. Zu je 1 ccm klaren Filtrates werden 2 ccm von Blutkochsalzlösung folgender Primatenarten hinzugefügt: von Schimpanse, Mensch, Macacus Rhesus, Roter Brüllaffe und Weißwangenlemur.

[1] Die Versuche werden mit abgeänderter Methodik noch fortgesetzt.

Probe I. 1 ccm verdünntes Serum mit 2 ccm Blutextrakt von Schimpanse gab schwachen Niederschlag.

Probe II. 1 ccm verdünntes Serum mit 2 ccm Blutextrakt von Homo sapiens gab schwachen Niederschlag.

Probe III. 1 ccm verdünntes Serum mit 2 ccm Blutextrakt von Macacus Rhesus gab schwachen Niederschlag.

Probe IV. 1 ccm verdünntes Serum mit 2 ccm Blutextrakt von Weißwangenlemur gab schwachen Niederschlag.

Probe V. 1 ccm verdünntes Serum mit 2 ccm Blutextrakt von rotem Brüllaffen gab schwachen Niederschlag.

Probe VI. 1 ccm verdünntes Serum mit 2 ccm 1 %iger Kochsalzlösung bleibt klar. Kontrollprobe.

Da in allen Gläsern gleichmäßig ein schwacher Niederschlag zu erkennen war, auch in dem Glase mit Schimpansenblut ließ der Versuch nicht erkennen, daß eine Differenzierung der Fällung gebenden Substanzen auf obigem Wege möglich ist.

Versuch II. Bei dem zweiten Versuch wurde statt durch Orang-Utanblut versucht durch Versetzen mit dem Blute eines cynomorphen Affen, Cynocephalus Hamadryas, eine quantitative Ausfällung der für Fällung des Blutes cynomorpher Affenarten charakteristischen Substanzen zu erzielen bei Erhaltung der gegen Blut anderer Primatenarten wirksamen Substanzen. Auch dieser Versuch führte zu keinem positiven Resultate. Nach zweimaligem Versetzen des oben geschilderten Serums mit Blut von Cynocephalus Hamadryas und Abfiltrieren der Niederschläge wurde das klare Filtrat geprüft durch Versetzen mit Blut von Mensch, Orang-Utan, Macacus Rhesus, Brüllaffe und Weißwangenlemur.

In allen Proben entstand gleichmäßig nach 24 Stunden ein schwacher Niederschlag. Quantitativ läßt sich die Reaktion zwischen Menschenblut und Blut cynomorpher Affenarten daher differenzieren, qualitativ ist dies bisher nicht gelungen.

In einem dritten Versuch sollte ebenso vergeblich eine Trennung zwischen Menschenblut und dem Blut platyrhiner Affenarten versucht werden. Hier ist der Unterschied der Volumina der Niederschläge oder der Grad der eben wirksamen Serumverdünnungen noch erheblicher als im Versuch II, und doch war auch hier keine qualitative Differenz nachweisbar.

Das durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit Menschenharn gewonnene, im Verhältnis 1 : 3 mit 1 %iger Kochsalzlösung verdünnte Serum wurde zweimal hintereinander mit Blut vom Totenköpfchen (Pithesciurus sciureus) versetzt und von den Niederschlägen abfiltriert. Das klare Filtrat wurde versetzt mit Blut von Mensch, Orang, Lemur, Makakus und roter Brüllaffe. In allen Gläsern entstanden sehr schwache Niederschläge nach 24 Stunden, welche keine charakteristischen Unterschiede erkennen ließen.

Auf Grund dieser Versuche ist eine qualitative Differenz in den fällenden Substanzen nicht einmal zwischen Mensch und amerikanischem Affen nachweisbar gewesen. Wäre eine solche vorhanden, so hätte im Versuch III das Kaninchenserum noch starke Fällung mit Menschenblut ergeben müssen, nachdem ihm durch Versetzen mit dem Blut des Pithesciurus die für das Blut amerikanischer Affen charakteristischen Substanzen entzogen waren. Von Leonor Michaelis sind Versuche beschrieben worden[1], nach denen es diesem Forscher geglückt ist, Pseudoglobulin fällende und Euglobulin fällende Substanzen im Serum nach dem oben geschilderten Verfahren zu differenzieren. Verfasser vermutet, daß es sich in diesen Versuchen weder um Pseudoglobulin fällende noch um Euglobulin fällende Substanzen handelt, sondern um Reaktionen mit Fermenten von noch unbekannter chemischer Zusammensetzung, welche den Globulinniederschlägen im Serum in verschiedener Qualität und Quantität anhaften. Es ist fraglich, ob man mit ganz reinen Eiweißpräparaten überhaupt eine Fällungsreaktion erhalten würde. In den Michaelisschen Versuchen wird die Reaktion mit Pseudoglobulin als stark, mit Euglobulin als schwach geschildert. Es ist eine den Globulinen anhaftende Fermentverunreinigung um so weniger ausgeschlossen, als wir wissen, daß Fermente hauptsächlich in dem Euglobulinniederschlag mitgerissen werden.

Wir schließen bisher auf die Existenz einer wohlcharakterisierten chemischen Verbindung, wenn wir eine Vielheit von Wirkungen und Reaktionen in stets reproduzierbarer Weise mit einer Substanzmenge verknüpft finden, wobei keine der Reaktionen geändert werden kann, ohne daß alle anderen Reaktionen ebenfalls eine Änderung erleiden. Erst die Summe der von einer Substanz ausgelösten Wirkungen belehrt uns über die Art des Stoffes, von welchem die Wirkungen ausgehen, und erst nach Auffindung einer solchen Summe stets reproduzierbarer und unveränderlich miteinander verknüpften Reaktionen, dürfen wir nach Ansicht des Verfassers von dem Nachweis einer neuen Substanz reden.

Wie die Entdeckung des neuen Elementes Radium beweist, kann die sachgemäße Verfolgung einer einzigen Eigenschaft bei steter Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse sehr wohl bei der Auffindung eines neuen Stoffes behilflich sein, aber wir müssen heute noch alle von der Immunitätslehre postulierten Substanzen für ebenso hypothetisch ansehen, wie die Physiker Polonium oder Actinium, eben wegen Fehlens einer Summe zusammengehöriger Eigenschaften.

Erst nach Auffinden einer gesicherten chemischen Basis wird die Lehre von den Fermenten und die Immunitätslehre eine sichere Grundlage erlangt haben.

---

[1] Weitere Untersuchungen über Eiweißpräzipitine. *Deutsche med. Wochenschr.* 1904. Nr. 34. S. 1240.

Gegen die Auffassung des Verfassers von der Zugehörigkeit der fällunggebenden Substanzen zu den Fermenten schienen Versuche von J. MEYER[1] zu sprechen, welcher positive Resultate erhalten hatte mit Mumienmaterial, welchem ein Alter von 4000 Jahren zugeschrieben wird. Sollten Fermentsubstanzen sich so lange Zeit unverändert wirksam gehalten haben? Die früher viel geglaubte Erzählung, daß 4000 Jahre alter Mumienweizen noch keimungsfähig sei, ist längst als ins Gebiet der Fabel gehörig nachgewiesen worden. Eine Nachprüfung der oben erwähnten Versuche durch den Verfasser führten denselben nicht zur Überzeugung, daß die Fällungsreaktion imstande sei, Mumienmaterial als vom Menschen herstammend anzuzeigen. Teile einer von Herrn Dr. DU BOIS-REYMOND gütigst zur Verfügung gestellten Mumie, welche höchstens 500 Jahre alt sein konnte, wahrscheinlich aber noch viel jünger war, gaben keine Andeutung der Reaktion mit stark wirksamem Kaninchenserum. Der Aufbau der Muskeln und Sehnen aus Faserbündeln war bei diesem Material bedeutend besser zu erkennen als bei ägyptischem Mumienmaterial. Mit noch stärker wirksamem Kaninchenserum erhielt auch Verfasser mit dem Material einer ägyptischen Mumie schwache Trübungen, doch war das Serum so wirksam, daß es auch mit nicht menschlichem Material gleiche Reaktion ergab. Verfasser hält die Fällungsreaktion trotz der positiven Versuche nicht für geeignet, Mumienmaterial seiner Herkunft nach zu bestimmen, deshalb können die Versuche von J. MEYER auch keinen Gegengrund gegen die Auffassung der Fällung gebenden Substanzen als Fermente abgeben.

Wenn überhaupt ein der Vorzeit entstammendes Material durch die Verwandtschaftsreaktion seiner Herkunft nach bestimmbar war, so mußte das in dem sibirischen Eise eingefrorene Mammut, welches im Jahre 1902 am Ufer der Beresowka aufgefunden wurde, die besten Resultate ergeben. Das Tier, welches durch einen Sturz in eine Spalte eines diluvialen Gletschers sein Leben verloren hatte, war unmittelbar nach seinem Tode vom Eise umschlossen, den zerstörenden Einflüssen der Fäulnis und der Trocknung entzogen worden, wie die gut erhaltenen Futterreste zwischen den Zähnen und im Magen des Tieres bewiesen[2]. Das Fleisch von blutroter Farbe bei seiner Auffindung war noch so frisch erhalten, daß es von den Hunden mit Begierde gefressen wurde. Der Geruch, den es verbreitete, verriet, daß die Eiweißkörper noch der Fäulnis fähig sein mußten. Von Pepsin in $^1/_2$ %iger Salzsäure, sowie von Trypsin wurde das Fleisch leicht verdaut, so daß die Raubtiere das Mammutfleisch nicht nur gefressen, sondern auch verdaut haben. Die Konservierung des Fleisches in Petersburg war glücklicherweise ohne alle Anwendung von Antisepticis nur durch

[1] Über die biologische Untersuchung von Mumienmaterial vermittelst der Präzipitinreaktion. *Münchner med. Wochenschr.* Bd. LI. S. 668.

[2] Über den Erhaltungszustand des Tieres siehe den Bericht des kühnen Leiters der Mammutexpedition OTTO HERZ.

Bestreuen mit Alaun und Kochsalz vorgenommen worden, nachdem das Fleisch in gefrorenem Zustand die Entfernung von über 6000 km von seinem Fundort bis nach Petersburg zurückgelegt hatte[1]. Durch die gütige Überlassung von Mammutfleisch und Mammutblut ermöglichte Exzellenz SALENSKY, dem Verfasser auch an dieser Stelle seinen aufrichtigen Dank ausdrückt, die Anstellung der im folgenden beschriebenen Versuche. Es erschien nicht ausgeschlossen, daß in frischem Zustand eingefrorene Gewebe selbst fermentartige Substanzen unermeßliche Zeiträume hindurch konservieren konnten. Leider waren bereits viele Monate verstrichen, seit die Mammutreste, die von dem Tode des Tieres bis zu seiner Auffindung nicht aufgetaut waren, in Petersburg dem Einfluß der Kälte entzogen waren. Mit überraschender Schnelligkeit vollzog sich ein Zerfallsprozeß, der in dem Verlust der Blutfarbe sich besonders deutlich dokumentierte, als wollte das Material den Tribut, den es der Zeit schuldig war, nach seinem Auftauen mit doppelter Geschwindigkeit abtragen. Besonders die Blutreste schienen sehr stark verändert. Ganze Klumpen von Blutresten hatten sich zwischen dem Magen des Tieres und dem Zwerchfell gefunden, vermischt mit Sand, der zum Schutze der offen daliegenden Mammutreste aufgeschüttet worden war. Von diesem Blut gelangten einige Proben zur Untersuchung.

Verfasser behandelte zwei Kaninchen mit subkutanen Einspritzungen von Blut des indischen Elefanten. Das Blut entstammte einem alten männlichen Exemplare und war etwa ein Jahr lang in trockenem Zustande vom Verfasser aufbewahrt worden. Nach sechs Injektionen von je 2 ccm Elefantenblut (ungefähr geschätzt) gab das Serum der vorbehandelten Kaninchen deutliche Fällung bei Vermischung mit dem Blute des indischen Elefanten. In zwei Fällen erhielt nun Verfasser auch Trübungen bei Vermischung des Kaninchenserums mit einem Kochsalzextrakt des Mammutblutes, während in der Mehrzahl der zahlreichen Versuche kein positives Resultat erzielt werden konnte. Da nun das Blut des Mammuts besonders starke chemische Veränderungen durchgemacht hatte, und die Substanz jedes beliebigen Organes zur Vorbehandlung der Tiere geeignet scheint, beschloß Verfasser die Versuche mit Vorbehandlung der Kaninchen mit Mammutmuskel zu wiederholen. Drei Kaninchen erhielten die Substanz von etwa je 5 g Mammutmuskel, der durch Pankreasfistelsekret in Lösung gebracht wurde. Die Lösung erfolgte in Wasser, welches durch Soda alkalisch gemacht worden war und einen Wasserstoffionengehalt von etwa 1×10^{-11} (bestimmt mit der Indikatorenmethode des Verfassers) besaß. Die Injektion dieser Verdauungsgemische unter die Haut hatte ausgedehnte Vereiterungen zur Folge. Nach sechs Injektionen von der Verdauungslösung von Mammutfleisch gab das Blutserum von zweien der drei vorbehandelten Kaninchen positive Fällungsreaktionen mit Elefantenblut,

[1] Ausführliche Angaben über die Erhaltung des Mammuts machte SALENSKY auf dem Zoologenkongreß in Bern 1904.

während mit dem Blutserum des dritten Kaninchens nur negative Resultate bis zum Tode des Tieres nach acht Injektionen erzielt wurden.

In Übereinstimmung mit Versuchen des Verfassers über Vorbehandlung der Kaninchen mit durch Tonzellen filtriertem Harn konnte mit dem zur Vorbehandlung benutzten Mammutfleischsaft selber keine Reaktion mit dem Kaninchenserum ausgelöst werden. Trotzdem gelang es auf diesem Wege den Nachweis der Blutsverwandtschaft zwischen Mammut und indischem Elefant zu erbringen. Das Serum von zweien der mit Mammutfleisch vorbehandelten Kaninchen gab mit dem Blut des indischen Elefanten eine sofortige Trübung und in kurzer Zeit einen Niederschlag, während mit dem Blut von Säugetieren aus anderen Ordnungen des Säugetierstammes geringere Niederschläge erst nach längerer Zeit sich bildeten.

Versuch I. 0,3 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 5 ccm Blutkochsalzextrakt vom indischen Elefanten, gab deutlichen Niederschlag; nur schwache Niederschläge wurden erzielt mit Blutextrakt von Tapir, Dreizehenfaultier, Seehund, Makakus, Nahurschaf, Luchs, Maus und Känguruh.

Versuch II. 0,1 ccm Kaninchenserum, versetzt mit 3 ccm Blutkochsalzextrakt vom indischen Elefanten, gab deutlichen Niederschlag, schwache Niederschläge nach langer Zeit mit Blut von Tapir, Didelphys, Stachelschwein, Meerkatze, Canis borealis, Hirsch, Seehund, Mensch.

Es wurden also geprüft Vertreter aus den Ordnungen der Probosciden, Karnivoren, Primaten, Rodentien, Perissodaktylen, Artiodaktylen, Marsupialier, Edentaten und Pinnipediern. Von Vertretern aus allen diesen Ordnungen gab das Serum vom indischen Elefanten die stärkste Reaktion mit dem Serum von Kaninchen, die mit Mammutfleisch vorbehandelt waren. Diese relativ stärkste Reaktion war erheblich schwächer als die Reaktion mit Elefantenblut vorbehandelter Kaninchensera mit Elefantenserum. Bei der nahen Verwandtschaft zwischen Mammut und Elefant, die bedeutend enger ist als zwischen Mensch und Menschenaffe, können wir nicht zweifeln, daß nur das Alter der Mammutreste den Eintritt der Verwandtschaftsreaktion in einigen Fällen verhinderte und in anderen Fällen die Reaktion abgeschwächt hatte. Es erscheint dem Verfasser nach dem wechselnden Ausfall der Versuche mit so ausnahmsweise erhaltenem Material, wie es das Mammutfleisch darstellt, sehr unwahrscheinlich, daß die Verwandtschaftsreaktion ein Hilfsmittel darstellt bei der Untersuchung von paläontologischem, anderweitig nicht bestimmbarem Material. Bei Unkenntnis der Herkunft des Materials der Mumien sowohl wie des Mammutfleisches wäre in allen Versuchen des Verfassers ein Erkennen der Säugetierordnung, der das Material entstammte, ganz ausgeschlossen gewesen. Keinesfalls erscheinen die Versuche dem Verfasser als ein Gegenbeweis seiner Auffassung über die Rolle der Fermente beim Zustandekommen der Verwandtschaftsreaktion. Wohl nimmt man an,

daß hunderttausend Jahre verflossen sind seit dem Tode der Tiere der Diluvialzeit, aber wir wissen nicht, wie lange Zeit fermentartige chemische Verbindungen ihre Struktur erhalten können, wenn sie durch Einschluß in Eis von jeder von außen kommenden Zersetzung bewahrt bleiben. Es erscheint dem Verfasser auch durchaus noch nicht sicher, daß das Mammut in Sibirien nur zur Diluvialzeit gelebt habe. Selbst wenn das Eis und die Schichten, in welchen das Mammut eingeschlossen gefunden wurde, sicher der Diluvialzeit zuzurechnen wären, brauchte das Tier, welches in eine Felsspalte hinabgestürzt ist, nicht derselben Erdperiode anzugehören. Die Untersuchungen der Petersburger Akademie werden wohl besonders unter Berücksichtigung der zwischen den Zähnen des Mammuts gefundenen Pflanzenreste bald Klarheit bringen in die Beantwortung der Frage, in wieviel Jahrtausende vor unserer Zeitrechnung die letzten recht unsicheren Ausläufer der Verwandtschaftsreaktion hinabreichen[1].

Die Untersuchung der Vorbehandlung von Kaninchen mit Mammutfleisch, das durch Trypsin in Lösung gebracht war, bot besonders deshalb ein erhebliches Interesse, weil die Verdauungslösung so gut wie gar keine Eiweißreaktion mehr erkennen ließ. Mammutfleisch, welches durch Kochen mit starker Kalilauge in Lösung gebracht worden war, gab ebenfalls nur sehr unsichere Eiweißreaktionen. Die Biuretprobe fiel gänzlich negativ aus, auch wenn verdünnteste Kupferlösung in steigenden Mengen zugesetzt wurde. Die Kochprobe mit Essigsäure nach Kochsalzzusatz fiel negativ aus, ebenso die HELLERsche Eiweißprobe mit Salpetersäure. ESBACHS Reagens gab keine deutliche Fällung. Dagegen fiel die Xanthoproteinreaktion positiv aus (es trat nach Ammoniakzusatz Orangefärbung auf) und auch die Probe mit Ferrozyankalium und Essigsäure gab schwache Fällung. Der Gehalt der Verdauungslösungen an Eiweiß konnte nach diesen Versuchen nur ein ganz verschwindend geringer sein. Noch geringer war der hypothetische Eiweißgehalt in Versuchen des Verfassers, bei welchen durch Tonzellen filtrierter Harn zur Vorbehandlung sich als sehr geeignet erwies. WASSERMANN hatte gegenüber der Auffassung der Verwandtschaftsreaktion als Blutreaktion geltend gemacht, daß auch Speichel und Sputum den Eintritt der Reaktion veranlassen. Versuche von V. DUNGERN und anderen Forschern hatten ergeben, daß Milch, Sperma und Eisubstanz zur Vorbehandlung geeignet sind. Im Verein mit

[1] Der außerordentliche Erhaltungszustand der Mammutreste gibt uns einen Hinweis darauf, wie wir die zahlreichen, dem Aussterben unrettbar verfallenen Tierarten der Jetztzeit für die Nachwelt aufbewahren müßten. Während das in den Museen aufbewahrte Material in wenigen Jahrhunderten zum größten Teile der völligen Vernichtung anheimgefallen sein wird, könnten im Eise eingeschlossene Tierleichen, in den Polargegenden vor Auftauen geschützt, noch nach vielen Jahrtausenden dem Forscher ganz frisch erhaltenes Material in die Hände liefern, welches für sehr lange Zeiträume mit Hilfe der Verwandtschaftsreaktion sogar die Verwandtschaftsbeziehungen der ausgestorbenen Tierarten zu untersuchen gestatten würde.

Dr. MARBURG stellte Verfasser fest, daß auch intravenöse Injektionen von Liquor cerebrospinalis fällende Sera liefert, auch fand Verfasser Galle und beliebige Organextrakte zur Vorbehandlung geeignet. Es bedarf allerdings verschiedener Mengen der verschiedenen Sekrete und Organextrakte, um wirksame Sera zu erhalten. SCHATTENFROH hatte gefunden, daß Injektion von Harn bei Kaninchen starke Vermehrung der Hämolysine hervorruft, LANDSTEINER und EISLER erhielten durch Harninjektionen bei Kaninchen ein Serum, welches mit dem zur Vorbehandlung dienenden Harn eine Fällung lieferte. Sie beobachteten bei einem Versuch auch eine äußerst schwache Reaktion mit dem Serum der Tierart, welche den Harn geliefert hatte. Bei allen Versuchen, auch mit der gewöhnlich als praktisch eiweißfrei angesehenen Galle und mit dem unfiltrierten Harn war es nicht ausgeschlossen, daß mit abgestoßenen Epithelien der Gallen- oder Harnwege und mit ausgewanderten Leukocyten Zellen der einen Tierart der anderen einverleibt worden waren. Um jede Möglichkeit einer Zellinjektion auszuschließen, filtrierte Verfasser Menschenharn durch Papierfilter und darauf durch Tonkerzen und erzielte mit diesem sicher zellfreien Harne stark wirksame Sera. In diesen Versuchen war es ausgeschlossen, daß die Injektion von Zellen einer Tierart notwendig ist, um die fällende Wirksamkeit des Serums der gespritzten Tiere hervorzurufen bezw. zu steigern. Die von WASSERMANN und MICHAELIS verfochtene Ansicht, daß die Eiweißkörper (Globuline und Albumine) der Tierarten maßgebend sind für den Ausfall der Fällungsreaktion, fand in den Versuchen des Verfassers mit Galle sowohl wie mit dem durch Tonkerzen filtrierten Harn keine Stütze. Der zur Vorbehandlung benutzte Urin war eiweißfrei im üblichen Sinne sowohl bei direkter Prüfung wie bei Einengung auf ein kleineres Volumen. Vergleicht man nun die zur Erzeugung gleicher Wirksamkeit nötigen Mengen von Harn und Blutserum, so findet man, daß nach ganz beiläufiger Schätzung etwa 400 ccm Harn 40 ccm Blutserum entsprechen. Da der Harn nach dem negativen Ausfall der Eiweißreaktionen nicht mehr als 0,001 % Eiweiß enthalten haben konnte gegen 7 % des Blutserums, so werden die Globuline und Albumine des Blutserums nicht für die Hervorrufung der Verwandtschaftsreaktion verantwortlich gemacht werden können. Die bisherigen Versuche bedürfen noch einer Ergänzung durch quantitativ genau bestimmte Vorbehandlung der Kaninchen mit den verschiedensten Sekreten und Körperflüssigkeiten. Es ist mehr als wahrscheinlich, daß das quantitative Studium der Wirksamkeit zur Auffindung der chemischen Natur der wirksamen Substanzen führen wird. Harn und Galle enthalten gemeinsam neben kaum nachweisbaren Mengen von Eiweiß merkliche Mengen von Nukleoproteiden, also Zerfallsprodukte der Kerne von Zellen. Wir besitzen nun eine ganze Reihe von Hinweisen darauf, daß die Fermente zu den Kernstoffen allerdings noch näher aufzuklärende Beziehungen besitzen. Seit langem ist bekannt, daß

der Harn aller Säugetiere Pepsin in wechselnden Mengen enthält, es lag daher für den Verfasser nahe, zu versuchen, ob die Einspritzung von Pepsin stark fällende Wirksamkeit im Kaninchenserum hervorrufen würde. Der Versuch führte nicht zu dem erwarteten Resultate, denn zahlreiche Injektionen von einer Lösung von gut wirksamem GRÜBLERschen Pepsin (0,1 g Pepsin in 2 ccm 1%ige Kochsalzlösung) in die Ohrvene eines Kaninchens führten wohl zur Bildung eines Antipepsins, welches Eiweiß vor der Wirkung von Pepsin zu schützen imstande war, aber nicht zu einem Serum, welches starke Niederschläge bei Vermischung mit fremdem Serum ergeben hätte. Um so überraschender war die Beobachtung, daß ein stark wirksames Pepsinpräparat selber mit jedem beliebigen Serum Niederschläge ergab. Ein stark wirksames Pepsinpräparat wurde durch Abkühlen einer konzentrierten Lösung von GRÜBLERschem Pepsin erhalten nach der von N. SIEBER angegebenen Methode. Eine weitere Prüfung von Fermentpräparaten ergab fällende Wirkung von seiten zweier Labfermentpräparate, sehr schwach fällende Wirkung von Extrakten von Diastase, Trypsin, Papayotin und Invertin. Die Fermentextrakte wurden in der Weise hergestellt, daß 1%ige Kochsalzlösung mit einem Überschuß des Fermentpräparates in einer Reibschale verrieben wurde. Nach vier Stunden wurde die mit einem Tymolkristall versetzte Mischung filtriert und 0,1 ccm Kaninchenserum zu je 2 ccm des klaren Filtrates hinzugefügt. In den Gläsern mit Labferment entstand alsbald eine dichte Trübung, während in den Gläsern mit Diastase, Trypsin, Papayotin und Invertin erst nach längerer Zeit nur schwache Niederschläge entstanden. Die Versuche sollen mit wirksameren Fermentpräparaten fortgesetzt werden.

PEKELHARING zeigte zuerst, daß seine eminent wirksamen Pepsinpräparate stets auch labende Wirkungen äußern, und von den übrigen Verdauungsfermenten Trypsin und Papayotin ist ebenfalls bekannt, daß sie Labwirkung zu äußern imstande sind. Der Befund, daß Pepsin und Lab Fällungen im Serum erzeugen, steht im besten Einklang mit der vom Verfasser in früheren Arbeiten geäußerten Ansicht, daß wir die Hämolysinwirkung aufzufassen hätten als bedingt durch ein lezithinspaltendes Ferment, die Fällungsreaktion als bedingt durch die labartige Wirkung eines pepsinartigen Fermentes.

Es mag an dieser Stelle Erwähnung finden, daß J. PAWLOW auf Grund seiner Versuche eine völlige Identität von Lab- und Pepsinferment annimmt[1].

Da die chemische Klasse, zu welcher die Fermente zu rechnen sind, bisher sich nicht hat klarlegen lassen, so ist mit der Zurückführung der zur Vorbehandlung von Kaninchen geeigneten Substanzen auf Fermente zwar keine chemische Charakterisierung gegeben, aber es weist der relativ

[1] Die hierauf bezüglichen Untersuchungen sind noch nicht in deutscher Sprache veröffentlicht worden.

hohe Gehalt des Harnes sowohl wie der Galle an Nukleoproteiden bei fast vollständigem Fehlen von Eiweißkörpern wiederum auf die Kernstoffe oder deren Spaltungsprodukte als Träger enzymatischer Wirkungen hin. Die Verknüpfung aller ontogenetischen Stadien durch die Gemeinsamkeit der Verwandtschaftsreaktion, wie sie in den oben geschilderten Versuchen zutage getreten ist, weist ebenfalls auf die Rolle der Kernstoffe, der chemischen Träger der Vererbung, beim Zustandekommen der Reaktion hin.

Einen dritten Hinweis auf die Rolle von Kernstoffen bei dem Zustandekommen der Verwandtschaftsreaktion lieferten Befunde von DR. FRIEDEMANN über die Erzeugung von Fällungen im Tierserum durch Histonpräparate. NEISSER und FRIEDEMANN hatten in einer ergebnisreichen Arbeit über Agglutination von Bakterien und über Fällungen kolloidaler Substanzen auf die Wirksamkeit von Substanzspuren aufmerksam gemacht, welche sich jedem chemischen Nachweis entziehen müssen. Gelatine zeigt sich nach den Versuchen dieser Forscher noch in Konzentrationen von 1×10^{-6} bei der Fällung von Metallen durch Schwefelwasserstoff wirksam. FRIEDEMANN fand, daß Bakterien nicht nur durch Agglutinine, sondern auch durch Histone agglutiniert werden. Histonpräparate erzeugen also Fällungen im Serum, ähnlich wie Präzipitine, und agglutinieren Bakterien ähnlich wie Agglutinine. Es wird noch weiterer Untersuchungen bedürfen, um zu entscheiden, ob den Histonen selber, diesen Spaltungsprodukten der Kernstoffe, oder beigemengten unbekannten Substanzen obige Wirkungen zugeschrieben werden müssen. Für die Abstammung der Fermente von Kernstoffen spricht auch die chemische und histologische Untersuchung der Bakterien, dieser verbreitetsten Träger sichtbarer fermentartiger Wirksamkeit. Mit den besten histologischen Methoden lassen sich eben noch Spuren von färberisch neutralem Protoplasma an diesen Organismen nachweisen. Während man früher die Bakterien für kernlos hielt, wissen wir, besonders durch die eingehenden Untersuchungen von BÜTSCHLI, daß die Bakterien fast nur aus Kern bestehen, mit einer geringen Umhüllung von Protoplasma. Mit diesem morphologischen Befunde steht im Einklang, daß chemisch die Bakterien aus Substanzen bestehen, welche nicht zu den eigentlichen Eiweißkörpern gehören, die, wenn überhaupt, nur in minimalen Mengen in den Bakterien nachgewiesen werden konnten. Fermentpräparate aus Bakterien geben daher oft keine der üblichen Eiweißreaktionen.

Die Kernsubstanzen stehen zu den Plasmabestandteilen in einem elektrischen Gegensatz, auf den Verfasser einen großen Teil der Wirksamkeit der Kernsubstanzen im Zelleben zurückführen möchte. Während Protoplasmaeiweiß als elektrisch neutrale Substanz weder ausgesprochen anodischen noch kathodischen Charakter zeigt und sich in schwach saurer Lösung wie eine Säure, in schwach basischer Lösung wie eine Base verhält, bestehen die Nukleoproteide aus zwei chemischen Hälften von aus-

gesprochenem elektrischen Charakter, aus den stark anodischen Nukleinsäuren und den stark kathodischen Histonen. Jeder dieser beiden Bestandteile vermag durch Verbindung mit dem neutralen Protoplasmaeiweiß dem Ganzen seinen elektrischen Charakter aufzudrücken, so daß Eiweiß mit Nukleinsäure verbunden anodisch, mit Histonen verbunden kathodisch sich verhält. Diese Verbindungen der Kernstoffe mit Eiweiß, der Nukleinsäuren sowohl wie der Histone, geschehen nicht nach chemischen Äquivalenten, sondern kleine Mengen von Kernstoffen vermögen immer neue Eiweißmengen zu binden und elektrisch umzustimmen. Erinnern wir uns daran, wie kleine Mengen elektrisch differenter Kolloide bei Fällungsreaktionen sich wirksam erweisen, so erscheint die Rolle des Zellkernes im Leben der Zelle verständlicher. Chemisch unfaßbar kleine Mengen von Kernsubstanz werden infolge dieses elektrischen Gegensatzes genügen, um bestimmend und regulierend in den Haushalt des Protoplasmas einzugreifen und den gesamten Stoffwechsel des Protoplasmas einer Tierart spezifisch zu gestalten. Der Chemismus des Zellenlebens zeigt in seinen Grundzügen im ganzen Tierreich eine große Gleichförmigkeit. Erst die Mannigfaltigkeit der den Kernstoffen entstammenden Fermente sorgt für die unerschöpflich scheinenden Variationen des Stoffwechsels, die in der fast unabsehbar großen Zahl der Arten der verschiedenen Organismen ihre beständig wechselnden Vertreter finden.

Wenn wir die verschiedenen Tierformen nicht nach ihrem Äußeren klassifizieren, sondern nach den von ihnen vertretenen Typen des Stoff- und Kraftwechsels, so haben wir in der bei jeder Tierart spezifisch gestalteten Fermentmischung eines der vornehmsten artspezifischen Merkmale zu erblicken. Es erscheint bei dieser Auffassung nicht mehr wunderbar, daß eine Fermentreaktion die Blutsverwandtschaft der morphologisch ganz unähnlichen Entwicklungsstadien einer Tierart uns erkennen lehrt.

(Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft. 6. Februar 1906.)

Über Spiegelbildphotogrammetrie.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

Vortrag in der Physiologischen Gesellschaft am 10. November 1905.

Abbildungen von Objekten zu wissenschaftlichen Zwecken sollen uns über die mit dem Gesichtssinn wahrnehmbaren Eigenschaften der Dinge, also über Form, Lichtdurchlässigkeit und Farbe unterrichten. Von einer idealen Abbildung wird man verlangen, daß sie nicht nur ein Bild eines Gegenstandes in seinen natürlichen Farben uns ins Gedächtnis einzuprägen erlaubt, sondern uns zugleich gestattet, alle Dimensionen des abgebildeten Gegenstandes mit ausreichender Genauigkeit zu messen. Erst wenn wir imstande sind, den abgebildeten Gegenstand vermöge dieser Abbildung im Raume in natürlicher Größe zu rekonstruieren, wird der Zweck der Abbildung erreicht sein.

Diesem Ziele kann man nachkommen, wenn man einen Gegenstand zugleich mit einigen Spiegelbildern desselben mit einer Dreifarbenkamera photographiert. Benutzt man je zwei Paar zueinander senkrecht gestellte Spiegel, in ihrer Verlängerung in einem Raumpunkt zusammentreffend, welcher von der optischen Achse des photographischen Objektivs geschnitten wird, so erhält man auf der photographischen Platte das Bild von fünf verschiedenen Ansichten des abgebildeten Objektes. Ist das abgebildete Objekt ein annähernd symmetrisch gebauter Organismus, so werden uns diese fünf Ansichten eine in den meisten Fällen ausreichende Anschauung von der Gestaltung des Organismus vermitteln. Wir sehen ihn zugleich von der Seite, von vorn, von hinten, von oben und unten, bei gut gelungener Aufnahme in seinen natürlichen Farben. Kennen wir den Abstand der Spiegel vom photographischen Objektiv und des letzteren Brennweite, so können wir jeden Objektpunkt, der zugleich mit seinem Spiegelbilde aufgenommen ist, im Raume durch Berechnung oder noch bequemer durch eine einfache Konstruktion wiederfinden.

Ist die Wiedergabe in natürlichen Farben nicht erforderlich, weil die Helligkeitsunterschiede auf den so äußerst empfindlichen Perchromoplatten alle erforderlichen Einzelheiten wiedergeben, so genügt eine Drehung des Objekts nach jeder Aufnahme, um 15 verschiedene Aufnahmen desselben Objektes auf einer photographischen Platte (9×24-Format) zu erzielen.

Die Zahl der zweifach abgebildeten Punkte ist bei diesen 15 Aufnahmen so groß, daß eine Rekonstruktion des ganzen Objektes in natürlicher Größe kaum zu wünschen übrig läßt. Die Verwendung der MIETHEschen Dreifarbenkamera bei wissenschaftlichen Aufnahmen empfiehlt sich selbst dann, wenn man von der Aufnahme von Spiegelbildern ganz absehen will und nur einen Gegenstand, z. B. einen Menschen, um die Längsachse nach jeder Aufnahme um genau 90° herumdreht. Man erhält dann drei Aufnahmen derselben Person, welche bei bekannter Entfernung der Drehungsachse vom photographischen Objektiv ebenfalls gestatten, jeden zweifach abgebildeten Punkt des Gegenstandes im Raume zu rekonstruieren. Im Gegensatz zu den Spiegelbildaufnahmen würden die Abbildungen mit einer Platte alsdann die Farbenwiedergabe nicht gestatten.

Bei Photographien kleiner Objekte empfiehlt es sich, Metallspiegel zu verwenden, um den Spiegel dem Objekte genügend nähern zu können. Verfasser schlägt vor, zu diesem Zweck nicht Silber, sondern Palladium auf Spiegelglas niederzuschlagen. Silberspiegel laufen leicht an und sind gegen Spuren von Schwefelwasserstoff äußerst empfindlich. Platinspiegel sind ganz bedeutend dunkler als Silberspiegel, während Palladium fast genau die Farbe des Silbers besitzt, verbunden mit der Beständigkeit des Platins. Sehr praktisch lassen sich für die Photographie von Embryonen acht Spiegel in einem achteckig geschliffenen Glastrog vereinen, dessen schräg verlaufende Außenwände mit Spiegelbelag versehen sind. Bei Verwendung von Einbettungsflüssigkeit vom ungefähren Brechungsexponent des Glases gelangen die Lichtstrahlen, ohne Brechung zu erleiden, zu den spiegelnden Außenwänden und von da ohne Lichtverlust in das photographische Objektiv.

Die Spiegelbilder besitzen nicht die gleiche Größe und Helligkeit wie das direkt abgebildete Objekt und stehen nicht genau in demselben Abstand vom photographischen Objektiv. Für die Rechnung und Messung entstehen dadurch keine Fehler, wohl aber muß bei der Einstellung der Bilder auf der photographischen Platte durch starke Abblendung dafür gesorgt werden, daß Objekt und Spiegelbilder zugleich scharf abgebildet werden. Bei Überwindung aller technischen Schwierigkeiten erleichtert die Spiegelbildphotogrammetrie die Erfassung der Form, der Farbe und der Lichtdurchlässigkeit der abgebildeten Objekte in dem Maße, daß erst eine solche Art der Abbildung die Betrachtung und Messung des abgebildeten Gegenstandes in vielen Fällen entbehrlich erscheinen läßt. Die Betrachtung eines Erdglobus zugleich mit seinen vier Spiegelbildern in der oben empfohlenen Anordnung läßt uns mit einem Blick (ohne unnatürlich erscheinende Verzerrung wie bei MERCATORS Projektion) die Verteilung von Wasser und Land auf der Erde und die richtigen Lage- und Größenverhältnisse der abgebildeten Gegenden übersehen.

Für die bequeme Rekonstruktion der Lage der abgebildeten Punkte im Raume ist wichtig, daß der optische Mittelpunkt der Abbildungen, der Punkt, wo die Linsenachse den Schnittpunkt der Spiegel schneidet, deutlich sichtbar auf dem Gegenstand markiert ist. Bei Abbildungen der menschlichen Gestalt empfehlen sich als Leitmarken schwarze Heftpflästerchen, wie sie früher als Schönheitspflästerchen im Gebrauch waren. Die Genauigkeit der Messungen ist trotz des kleinen Plattenformates 9×8 cm eine überraschende. Von Wichtigkeit erscheint die Spiegelbildphotogrammetrie vor allem bei der Abbildung prähistorischer Funde (Skeletteile).

Über Immunitätsreaktionen und Gerinnungsvorgänge.
Beziehungen der Kernstoffe zu den Immunkörpern.[1]

Von Dr. ULRICH FRIEDEMANN und Dr. HANS FRIEDENTHAL.

Während bisher bei den Reaktionen, welche sich zwischen den verschiedenen Stoffen des tierischen Organismus abspielen, fast ausschließlich rein chemische Gesichtspunkte zur Geltung kamen, ist man in neuerer Zeit auf Vorgänge aufmerksam geworden, welche lediglich als eine Funktion des kolloidalen Zustandes der reagierenden Stoffe zu betrachten sind. Daß solche Reaktionen existieren müssen, war zwar bei dem kolloidalen Charakter vieler Stoffe, die sich am Aufbau der Gewebe beteiligen, von jeher einleuchtend; ihre Erforschung und wissenschaftliche Verwertung wurde aber erst möglich, nachdem durch das Studium der anorganischen Kolloide die wichtige Erkenntnis gewonnen war, daß der Verlauf der Kolloidreaktion weit weniger durch den chemischen Bau, als vielmehr durch bestimmte physikalische Eigenschaften der reagierenden Kolloide bestimmt wird. Vor allem erwies sich die elektrische Ladung, welche die kolloiden Teilchen gegen Wasser annehmen, als ausschlaggebend.

Es existieren nun verschiedene Methoden, um die Art dieser Ladung festzustellen, unter denen die elektrische Kataphorese und die Fällung des Kolloids durch Elektrolyte erwähnt seien. Bei dieser ist die Ladung desjenigen Jons (Anion oder Kation), welches die fällende Kraft der Salze im wesentlichen beeinflußt, stets derjenigen des Kolloids entgegengesetzt. Beide Methoden geben aber nur sichere Resultate, wenn es sich nicht um Gemische verschiedenartiger Kolloide handelt.

Eine dritte Methode zur Bestimmung des physikalisch-chemischen Charakters eines Kolloids liefert nun die gegenseitige Fällung von Kolloidlösungen. Es hat sich nämlich in Übereinstimmung mit den theoretischen Vorstellungen ganz allgemein das Gesetz ergeben (für anorganische Kolloide!), daß entgegengesetzt geladene Kolloide einander fällen (LINDNER und PICTON[2], LOTTERMOSER[3], BILTZ[4], M. NEISSER und FRIEDEMANN[5], HENRI und Mitarbeiter[6].)

---

[1] Der wesentliche Inhalt dieser Arbeit wurde bereits am 8. Dezember 1905 in einem Vortrag in der Berl. physiolog. Gesellschaft mitgeteilt.

[2] *Proceed Roy. Soc.* Vol. 66. *Journ. Physic. Chem.* Vol. 4. *Zeitschr. f. physik. Chemie.* Bd. XXXIII.

[3] Anorganische Kolloide. Stuttgart 1901.

[4] *Bericht d. D. Chem. Ges.* (1904.) S. 3138.

[5] *Münch. med. Wochenschr.* 1904. Nr. 11.

[6] *Compt. rend. de la société de Biolog.* Vol. 56 u. 57.

Diese Methode ist deshalb für biologische Fragen von großer Wichtigkeit, weil sie es gestattet, aus dem Verlauf einer Reaktion ganz bestimmte Schlüsse auf den physikalisch-chemischen Charakter der dabei beteiligten Substanzen zu ziehen, auch wenn diese im übrigen gänzlich unbekannt sind. Mit derartigen Stoffen haben wir es aber bekanntlich in der Immunitätslehre zu tun. Trotz vieler darauf gerichteter Untersuchungen ist es bisher nicht gelungen, irgendeinen Anhaltspunkt für die Beurteilung der chemischen Natur der immunisatorisch erzeugten Antikörper zu gewinnen. Bedenkt man aber, daß die bisher für die Isolierung der Immunköper fast ausschließlich herangezogenen Methoden der Eiweißchemie vor allem die Aussalzungsmethoden (PICK[1]) ganz vorwiegend auf physikalisch-chemischen Eigenschaften der zu isolierenden Substanzen beruhen, so ist es einleuchtend, daß die Kenntnis gerade dieser Eigenschaften der Immunkörper für die Erforschung ihrer chemischen Natur von großer Bedeutung, ja für eine systematische Untersuchung sogar die notwendige Vorbedingung ist.

Genauer erforscht sind nun bisher unter den Kolloidreaktionen nur die Fällungsvorgänge, während wir über die sonstige gegenseitige Beeinflussung von Kolloiden sehr wenig wissen. Es kann sich daher die Heranziehung der Kolloidreaktionen zum Verständnis der Immunkörperreaktionen auch nur auf diejenigen Vorgänge erstrecken, welche durch eine sichtbare Fällung charakterisiert sind, auf die spezifischen Agglutinations- und Präzipitationsvorgänge. Schon DUCLAUX[2] und später BORDET[3] sprechen klar die Ansicht aus, daß diese Reaktionen den Koagulationserscheinungen in kolloidalen Lösungen sehr ähnlich sind, daß sie als Hydrogelbildungen aufgefaßt werden müssen, eine Ansicht, die durch die späteren experimentellen Arbeiten von BECHHOLD, M. NEISSER und FRIEDEMANN[4], LANDSTEINER und JAGIC[5], HENRI und Mitarbeiter[6], GENGOU[7], BILTZ, MUCH SIEBERT[8], BILLITZER[9] u. a. durchaus bestätigt wurde.

Würde es sich nun bei den Immunitätsreaktionen einfach um eine Fällung zwischen zwei Kolloiden handeln, so wäre eine Erklärung nicht so schwierig, und es würde naheliegend (wenn auch nicht notwendig) sein, an eine Reaktion zwischen zwei entgegengesetzt geladenen Kolloiden zu denken. Es hat sich aber gezeigt, daß ein ganz maßgebender Faktor bei diesen Fällungen die Anwesenheit von Elektrolyten ist.

[1] *Hofmeisters Beiträge.* Bd. I, S. 351—445.
[2] *Traité de microbiologie.* A. 2. p. 254ff.
[3] *Annal. de l'Institut Pasteur.* 1899.
[4] Versamml. deutscher Naturf. u. Ärzte. Cassel 1903. *Münchn. med. Wochenschr.* 1904. Nr. 11 u. 19. *Zeitschr. f. phys. Chemie.* Bd. XLVIII, S. 385.
[5] *Wiener klin. Wochenschr.* 1904. Nr. 3. *Münchn. med. Wochenschr.* 1904. Nr. 27.
[6] l. c.
[7] *Annal. de l'Institut Pasteur.* 1904.
[8] *Behrings Beitr. z. experim. Therapie.* 1905. Heft 10.
[9] *Zeitschr. f. phys. Chemie.* S. 45 u. 51. Mit ähnlichen Fragen beschäftigen sich ferner: ZANGGER, *Centralblatt f. Bakter.* 1905. Heft 6 u. 7. Daselbst die Zitate früherer Arbeiten.

Die ersten Beobachtungen in dieser Richtung machte BORDET[1] bei der Bakterienagglutination. Er konnte zeigen, daß durch die Verbindung zwischen den Bakterien und dem spezifischen Agglutinin durchaus noch keine Fällung erfolgt, sondern daß diese erst bei Salzzusatz eintritt. Wir haben diese Beobachtung bei allen möglichen Mengenverhältnissen zwischen Agglutinin und Bakterien nachgeprüft, konnten aber ebenfalls eine spezifische Agglutination in salzfreier Lösung nicht beobachten. Allerdings ruft dialysiertes Serum bei Typhusbazillen häufig noch in der Verdünnung 1 : 1000 deutliche Agglutination hervor; es konnte aber a. a. O. ausführlich gezeigt werden, daß diese Fällung mit der spezifischen Agglutination nichts zu tun hat.

Bei den spezifischen Präzipitinreaktionen ist das Eingreifen der Salze ein komplizierteres. Während gewöhnlich die Präzipitinreaktion in 0,85%iger Kochsalzlösung angestellt wird, entfernte M. NEISSER[2] zuvor die Salze aus den Seris durch Dialyse oder durch Verdünnen der Sera mit destilliertem Wasser und beobachtete nunmehr das Auftreten eines sehr massigen Niederschlags, welcher auf Salzzusatz verschwand. Neben der fällenden Wirkung der Salze beobachtet man hier also auch eine hemmende.

Unsere Untersuchungen verfolgten nun zunächst den Zweck, Kolloide bekannter Natur aufzusuchen, bei deren Reaktionen Salze eine ähnliche Rolle spielen, wie bei den Immunitätsreaktionen. Ferner mußte festgestellt werden, ob sich dieser eigentümliche Reaktionsverlauf auf ganz bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften der reagierenden Kolloide zurückführen läßt, wodurch wir dann unserer Hauptaufgabe nähergeführt würden, nämlich die physikalisch-chemische Natur der Immunstoffe zu ergründen.

Bei der Bakterienagglutination sind derartige Analogien bereits vorhanden (BECHHOLD, M. NEISSER und FRIEDEMANN[3]). Gemische von Mastixemulsionen und sehr geringen Gelatine- und Eiweißmengen zeigen keine Fällung, während diese durch Zusatz von Salz hervorgerufen werden kann. LANDSTEINER und JAGIC[4] machten die Beobachtung, daß bei ihren Versuchen Blutserum und kolloidale Kieselsäure nur in salzhaltiger Lösung einander fällen.

Für die hemmende Wirkung der Salze fehlen dagegen in der Literatur bisher Angaben über analoge Erscheinungen bei kolloidalen Lösungen. Es ist uns nun gelungen, derartige Kolloidkombinationen aufzufinden, zugleich aber festzustellen, daß bei sicherlich einheitlich gebauten Substanzen das Salz gleichzeitig einen hemmenden und befördernden Einfluß auf die Fällung ausüben kann, je nach den Mengenverhältnissen, in denen die reagierenden Kolloide miteinander gemischt werden. Diese Feststellung

[1] l. c.
[2] *Hygien. Rundsch.* 1903.
[3] l. c.
[4] l. c.

ist von Wichtigkeit, da sie zeigt, daß möglicherweise auch die spezifischen Präzipitine, welche in salzhaltiger Lösung wirken, von denen in salzfreier Lösung nicht verschieden sind, sondern daß dieselben Stoffe bei verschiedenen Mengenverhältnissen ein so gegensätzliches Verhalten gegen die Salze aufweisen können.

I. Kolloideiweißfällungen und Präzipitinreaktion.

Die bereits erwähnten Befunde bei der Mastixeiweiß- und Kieselsäureeiweißfällung ließen daran denken, daß gerade die Beteiligung der amphoteren Eiweißkörper bei den Kolloidreaktionen das eigentümliche Verhalten der Salze erklären könnte. Auch bei der Absorption der Eiweißkörper durch anorganische Hydrogele haben die Salze nach den Versuchen von BILTZ, MUCH und SIEBERT[1] einen deutlichen, und zwar hemmenden Einfluß. Es sei daher hier das Resultat von Versuchen mitgeteilt, welche in systematischer Weise die Einwirkungen anorganischer Kolloide auf Eiweißstoffe ergründen sollten[2]. Vereinzelte Angaben bestehen hierüber bereits in größerer Zahl, haben aber zum Teil zu widersprechenden Resultaten geführt (LANDSTEINER und JAGIC, BILTZ, MUCH und SIEBERT, BILLITZER).

Es hat sich bei diesen Versuchen herausgestellt, daß alle Kolloide, elektropositive wie elektronegative, Eiweiß fällen, sofern man mit salzfreiem Eiweiß arbeitet und die Mengenverhältnisse in genügender Weise variiert[3]. Wie bei den meisten Kolloidreaktionen findet nämlich auch hier die Fällung bei Überschuß eines der Kolloide nicht statt. Das Merkwürdige ist nun, daß in ausfällenden „neutralen" Gemischen Gegenwart von Kochsalz die Fällung aufhebt, während umgekehrt bei den nicht fällenden „überkompensierten" Gemischen durch Salz die Fällung hervorgerufen wird. Wir sehen also bei einer Mischung von zwei Kolloiden das Salz gleichzeitig fördernde und hemmende Wirkungen entfalten.

Auf eine Erklärung dieses Verhaltens vom Standpunkte der Kolloidchemie sei hier nicht eingegangen. Es sei aber darauf hingewiesen, daß hier eine sehr auffällige Analogie mit den spezifischen Präzipitinreaktionen vorliegt, und daß ähnliche Erscheinungen anscheinend stets dann beobachtet werden, wenn ein elektroamphoteres Kolloid und ein solches mit ausgesprochener elektrischer Ladung (positiv oder negativ) miteinander reagieren.

---

[1] l. c.

[2] Die Resultate dieser Versuche werden unter mehr theoretischen Gesichtspunkten u. a. O. (*Arch. f. Hygien.*) ausführlich publiziert, woselbst auch die Literatur eingehend berücksichtigt wird.

[3] Von anorganischen Kolloiden kamen Platin, Silber, Eisenhydroxyd, Chromhydroxyd, Kieselsäure, Molybdänsäure, Arsen- und Antimontrisulfid zur Anwendung. Als Eiweiß diente dialysiertes Serum oder Eiereiweiß, bisweilen wurde auch die Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat entfernt und dann dialysiert. Das Resultat war das gleiche.

II. Kernstoffreaktionen und Immunkörperreaktionen.

Die Analogien, welche zwischen Kolloid- und Immunkörperreaktionen bestehen, beziehen sich bisher nur auf Fällungen, an denen anorganische Kolloide beteiligt sind. Um nun weiterhin die Körperklasse bestimmen zu können, zu der die Immunstoffe gehören, war es natürlich von der größten Wichtigkeit, zu untersuchen, ob auch unter den Substanzen, welche sich im Organismus vorfinden, solche existieren, welche den im Vorhergehenden festgestellten physikalisch-chemischen Bedingungen genügen, daher Analogien zu den spezifischen Fällungsvorgängen aufweisen. Elektroamphotere Kolloide sind nun im Körper in Form der Eiweißkörper außerordentlich zahlreich vorhanden. Dagegen ist die Zahl der kolloidalen Substanzen mit ausgesprochen basischen und sauren Eigenschaften im Organismus eine sehr begrenzte und beschränkt sich unter den bekannten Substanzen eigentlich ausschließlich auf die chemischen Bestandteile der Zellkerne.

Bekanntlich finden sich nach den Untersuchungen von KOSSEL[1], LILIENFELD[2], MALENGREAU[3], HUISKAMP[4], J. BANG[5] usw. in den Zellkernen Stoffe von basischem Charakter, die Histone und die Nukleine, welche saurer Natur sind. Über die Art, in welcher diese Stoffe miteinander verbunden sind, herrscht bisher noch keine Einigkeit. Festgestellt sind bisher anscheinend zwei Verbindungen, die Nukleoproteide und das Nukleohiston. Während aber KOSSEL und LILIENFELD annehmen, daß das Nukleohiston eine Verbindung von Histon, Nukleinsäure und Eiweiß ist, faßt BANG neuerdings diesen Körper einfach als nukleinsaures Histon auf. Auffallend ist jedenfalls, daß die Autoren je nach der Art der angewandten Methode zu Körpern von sehr differenter Zusammensetzung gelangten, und es will uns daher scheinen, daß möglicherweise eine schon von POSTERNAK[6] geäußerte Ansicht zu Recht besteht, nach der die Verbindungen der Kernstoffe gar keine wohldefinierten chemischen Verbindungen in bestimmten, festen oder multipeln Proportionen sind, sondern kolloidale Absorptionsverbindungen, die je nach den Versuchsbedingungen (Mengenverhältnisse und Salzgegenwart) eine schwankende Zusammensetzung zeigen.

Auch der stark hervortretende Einfluß von Salzen auf die Fällungen zwischen den verschiedenen Kernstoffen spricht für die kolloidale Natur dieser Reaktionen. Bekanntlich wird das wasserlösliche Nukleohiston bereits in 0,9%iger NaCl-Lösung gefällt und noch stärker fällend wirken Kalksalze. Umgekehrt findet die Fällung zwischen Histon und Nukleohiston

[1] *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* Bd. 30.
[2] *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* Bd. 18. S. 478.
[3] *La cellule.* T. XVII.
[4] *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* Bd. 32.
[5] *Hofmeisters Beiträge.* Bd. 4. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* Bd. 30.
[6] *Annal. de l'Institut Pasteur.* Bd. 15.

in salzhaltiger Lösung nicht statt (HUISKAMP). Wir konnten nun feststellen, daß alle diese Beobachtungen nur an frisch hergestellten Präparaten bestätigt werden können. Benutzt man dagegen ältere Nukleohistonpräparate, die auch bereits Veränderungen ihrer Löslichkeit zeigen, so sieht man, daß die Nukleohistonlösung in 0,9%iger Kochsalzlösung nicht gefällt wird, und daß die Fällung mit Histon auch in salzhaltiger Lösung stattfindet. Auch das Histon ändert gewisse Eigenschaften (seine Fällbarkeit durch NH_3 in salzhaltiger und salzfreier Lösung) mit der Zeit.

Wir sehen also hier von selbst eintretende allmähliche Veränderungen der physikalischen Eigenschaften ohne eingreifendere chemische Umsetzungen, wie sie bei kolloidalen Substanzen so häufig beobachtet werden und von HOFMEISTER geradezu als Charakteristikum der Kolloide betrachtet worden sind.

Vollkommene Übereinstimmung mit den Kolloidreaktionen fanden wir nun aber bei den Fällungen zwischen den Kernstoffen und den Eiweißkörpern, die uns ja nach den Erfahrungen an den anorganischen Kolloiden ganz besonders interessieren mußten. Wenn auch die Tatsache, daß Histon, Nukleohiston und Nukleinsäure Eiweiß fällen, schon seit langem bekannt ist, so sind doch diese Fällungen vom Standpunkt der Kolloidchemie und in ihren Beziehungen zu spezifischen Reaktionen bisher nicht bearbeitet worden, und eine Reihe von Erscheinungen, vor allem die Rolle der Salze bei diesen Reaktionen, wurde daher nicht beachtet. Am eingehendsten haben wir uns mit dem Histon beschäftigt, da gerade bei diesem Stoff auffällige Analogien zu den spezifischen Präzipitinreaktionen hervortreten, und es seien diese Versuche daher zunächst mitgeteilt.

Das Histon stellten wir nach der neuesten Vorschrift von BANG dar. Auch hatte Herr Dr. BANG die Liebenswürdigkeit, uns eigendargestelltes Histonchlorid und Nukleohiston zur Verfügung zu stellen, wofür wir ihm an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank aussprechen.

Als Ausgangslösungen dienten 1%ige Histonlösungen in destilliertem Wasser. In Wasser ist Histon unter diesen Bedingungen nur minimal löslich. Da jedoch stets unter den gleichen Bedingungen gearbeitet wurde, so konnten wir hoffen, Lösungen von ziemlich konstantem Histongehalt zu erzielen. Später benutzten wir auch das leicht lösliche Histonchlorid, nachdem sich herausgestellt hatte, daß dieses sich in den wesentlichen Punkten dem Histon ganz analog verhält.

Zunächst ließ sich feststellen, daß Eiweiß noch in sehr geringen Mengen durch Histon nachweisbar ist. Mit 0,1%igen Histonlösungen gab Kaninchenserum noch in der Verdünnung 1 : 600 ein starkes Präzipitat.

Noch geringer sind jedenfalls die Histonmengen, welche durch Eiweiß nachweisbar sind, wenn man bedenkt, daß die mit 0,1%igem Histon angesetzte Lösung bei dessen Schwerlöslichkeit doch nur Spuren enthalten haben kann. Chemisch ließ sich jedenfalls in der filtrierten Lösung weder durch

Salpetersäure noch durch die Biuretreaktion Histon nachweisen. Aus der großen Empfindlichkeit der Immunitätsreaktionen läßt sich also ein Einwand gegen die im folgenden vorgebrachten Analogien nicht ableiten.

Die folgende Tabelle zeigt, daß ferner, wie bei der Präzipitinreaktion, ein Überschuß von Eiweiß die Reaktion hemmt.

Tabelle I.

Histon 0,1 %	Serum	
1 ccm	0,1	+
1 ccm	0,03	+++
1 ccm	0,01	+++
1 ccm	0,003	+++
1 ccm	0,001	—
1 ccm	0,0003	—

Dasselbe beobachtet man übrigens bei einem Überschuß von Histon, indem eine 1%ige Histonlösung das Eiweiß in der größten Verdünnung (0,003 ccm) nicht mehr fällte.

Die interessanteste Analogie zu den spezifischen Präzipitationen bietet aber das Verhalten der Salze bei dieser Reaktion. Mischt man eine wässerige Histonlösung mit einer Lösung von sehr wenig Serum in großen Mengen destillierten Wassers, so erfolgt sofort eine sehr dichte Trübung. Fügt man Salz hinzu, so klärt sich die Flüssigkeit sofort und bisweilen beobachtet man nach längerer Zeit das Absetzen eines sehr geringen Niederschlages.

Der quantitative Ablauf der Reaktion erhellt aus dem folgenden Versuch, in dem eine dialysierte Eiereiweißlösung (Eieralbumin Merk) und Histonchlorid zur Anwendung kamen:

Tabelle II.

Histon	Eiweiß	Sofort	24 Stunden	+ 3 Tropfen Sofort	NaCl 10% 24 Stunden
1:2	1 ccm	—	—	—	—
1:4	1 ccm	—	—	—	—
1:8	1 ccm	—	Trübung	—	—
1:16	1 ccm	Trübung	deutlicher Niederschlag	—	—
1:32	1 ccm	starke Trübung	—	—	—
1:64	1 ccm	do.	Spur	—	deutlicher Niederschlag
1:128	1 ccm	Trübung	Trübung	—	do.
1:256	1 ccm	leichte Trübung	leichte Trübung	—	do.
1:512	1 ccm	Spur	Spur	—	—
1:1024	1 ccm	—	—	—	—
1:2048	1 ccm	—	—	—	—
1:4096	1 ccm	—	—	—	—

Volum: 2 ccm.

Das Histon wird in wenig HCl gelöst und mehrere Tage bis zum Verschwinden der sauren Reaktion dialysiert. Eiweißlösung ca. 0,25 %.

Dieser Versuch zeigt deutlich, wie der Salzzusatz zunächst die Reaktion völlig aufhebt, wie aber nach 24 Stunden an Stelle der Trübungen in salzfreier Lösung die Bildung eines wohlabgesetzten Niederschlages erfolgt. Sehr merkwürdig ist die Beobachtung, daß die bei der Histonverdünnung 1 : 32 sofort erfolgende starke Trübung nach 24 Stunden wieder völlig verschwunden ist. Ähnliche Beobachtungen werden a. a. O. auch bei der Fällung von Bakterien durch dialysiertes Serum mitgeteilt.

Diesen Fällungsversuchen mit Eiweiß (Serum) reihten sich Versuche mit Bakterien an, bei denen ebenfalls nach Beziehungen zur spezifischen Agglutination gesucht wurde. Es dienten dazu Typhusbazillen, welche durch 1 %iges Formalin abgetötet und durch Waschen und Zentrifugieren vom Formalin und anhaftenden Salzspuren befreit wurden. Wie es bei dem elektrischen Gegensatz zwischen Histon (elektropositiv nach HUISKAMP und Bakterien (elektronegativ) zu erwarten war, ruft das Histon in der Tat eine typische Agglutination bei Bakterien hervor, aber auch hier ist die Fällung an gewisse Mengenverhältnisse gebunden, wie die folgende Tabelle zeigt:

Tabelle III.

Histon 0,5 %	Bakterien	
1,0	1 ccm (1 : 5)	—
0,5	1 ccm	—
0,25	1 ccm	—
0,1	1 ccm	+++
0,05	1 ccm	+++
0,025	1 ccm	+++
0,1	1 ccm	—
0,05	1 ccm	—
0,0025	1 ccm	—

Auch bei dieser Reaktion spielt der Zusatz von Salz eine Rolle, indem er die Fällung aufhebt und in der Hemmungszone Fällung hervorruft (s. Tabelle IV).

Tabelle IV.

Histon 0,5 %	Bakterien	NaCl normal	
1,0	1 ccm (1 : 5)	1	++
0,5	1 ccm	1	++
0,25	1 ccm	1	+
0,1	1 ccm	1	—
0,05	1 ccm	1	—
0,025	1 ccm	1	—
0,1	1 ccm	1	—
0,005	1 ccm	1	—
0,0025	1 ccm	1	—

Allerdings ist die Übereinstimmung bei der Agglutination keine so vollkommene wie bei der Präzipitation, da nach den Versuchen BORDETS ja in salzfreier Lösung überhaupt keine Bakterienagglutination stattfindet. Auch sonst finden sich gewisse Unterschiede. So wird die Histonagglutination durch geringe Mengen Gelatine gehemmt, während dies bei der spezifischen Agglutination nicht der Fall ist. Diese Unterschiede hängen wahrscheinlich damit zusammen, daß die Bakterien nicht wie Eiweiß elektroamphoter, sondern wahrscheinlich wegen ihres hohen Gehaltes an Nukleinstoffen sich elektronegativ verhalten.

Wir versuchten ferner, ob sich das Histon durch Kochen gleich den Antikörpern inaktivieren ließe, kamen aber dabei zu einem negativen Resultat; wir möchten jedoch darauf keinen allzu großen Wert legen, da diese Inaktivierung zweifellos nicht von den betreffenden Stoffen selbst abhängt, sondern sehr wesentlich durch die Anwesenheit anderer Stoffe (Salze, Eiweiß) beeinflußt wird. Sehr häufig zeigen die reinen Stoffe ganz andere Eigenschaften wie die verunreinigten (wie dies besonders aus den schönen Untersuchungen JACOBYS über das Rizin sehr deutlich hervorgeht). Interessant ist die Tatsache, daß das Histon, obwohl es beim Kochen in salzhaltiger Lösung ausfällt, seine agglutinierende Wirkung quantitativ behält. Es erinnert dies an die Beobachtungen von LANDSTEINER und JAGIC[1], GENGOU[2] über die Agglutination von Blutkörperchen durch anorganische Niederschläge.

Es seien in Kürze einige merkwürdige Beobachtungen mitgeteilt, die sich bei den Fällungen zwischen Nukleohiston und Eiweiß ergeben: durch Zusammengießen von 2 ccm einer Eieralbuminlösung und 0,5 ccm einer Nukleohistonlösung entsteht ein ziemlich grobflockiger Niederschlag, der nach dem Zentrifugieren in 2 ccm Aq. destillat. aufgeschwemmt wird. Es entsteht dabei eine milchige Flüssigkeit, in der aber eine deutlich flockige Fällung nicht sichtbar ist.

Auf Zusatz von einem Tropfen NaCl (10%ig) erfolgt Klärung.

Bei 2 Tropfen wieder dicke Trübung.

Bei 3 Tropfen beginnende flockige Ausscheidung, die bei 9 Tropfen ihr Maximum erreicht.

Bei 13 Tropfen wieder Klärung.

Bei steigendem Salzzusatz findet also ein periodischer Wechsel von Fällung und Lösung statt.

Leider war es uns nicht möglich, auch noch die Nukleinsäure eingehender in bezug auf ihr Eiweißfällungsvermögen zu untersuchen, da sie uns nicht in ausreichenden Mengen zur Verfügung stand.

Die im Vorhergehenden wiedergegebenen Versuche, vor allem diejenigen, welche sich auf das Histon beziehen, haben ergeben, daß die allgemeinen

[1] l. c. [2] l. c.

Gesetzmäßigkeiten des Reaktionsverlaufes (vor allem in bezug auf die Rolle der Salze), welche wir bei den Reaktionen zwischen elektropositiven oder elektronegativen Kolloiden und solchen von elektroamphoterem Charakter bei den anorganischen Kolloiden festgestellt hatten, auch bestehen bleiben, wenn statt dieser die organischen Bestandteile der Zellkerne in die Reaktion eintreten. Die Analogien, welche wir zwischen der Kolloideiweißfällung und der spezifischen Präzipitinreaktion gefunden hatten, gelten daher in gleicher Weise für die Reaktion zwischen Eiweiß und dem basischen (elektropositiven) Histon.

Eine wichtige Frage ist es nun, ob wir die Kernstoffe mit den Präzipitinen oder mit der präzipitabeln (präzipitogenen) Substanz in Analogie zu setzen haben. Denn der Reaktionsverlauf gibt ja nur darüber Auskunft, daß eine amphotere Substanz mit einer ausgesprochen geladenen in Reaktion tritt, und gestattet nicht, die elektrischen Eigenschaften beider Kolloide getrennt zu bestimmen. Wenn nun auch ein großer Teil der Autoren die Ansicht vertritt, daß die präzipitable Substanz mit dem Eiweiß identisch ist, so dürfte doch ein Beweis hierfür in keiner Weise erbracht sein, ja die Versuche von OBERMEYER und PICK[1], welche mit reinem kristallisierten Eiereiweiß keine Präzipitine erhielten, ließen sich sogar im entgegengesetzten Sinn deuten. Besonders konnte daran gedacht werden, daß die im Serum stets vorhandenen Nukleoproteide als die Träger der artspezifischen präzipitogenen Eigenschaften zu betrachten seien. Um diese Frage zu entscheiden, haben wir Immunisierungsversuche mit Kernsubstanzen unternommen und versucht, ob wir auf diese Weise Präzipitine für das Serum der gleichen Spezies erhielten.

Zunächst verwandten wir Hundespermatozoenköpfe, welche man durch Schütteln von Hundesperma in destilliertem Wasser, mehrmaliges Waschen und Zentrifugieren erhält. Dieselben bestehen fast ausschließlich aus Kernsubstanz. Trotz länger fortgesetzter Immunisierung gelang es uns nicht, ein Präzipitin für Hundeserum zu erhalten. Auch mit Nukleohiston (MERK) und Histon, die aus Kalbsthymus hergestellt waren, ließen sich keine Präzipitine für Ochsenserum erzielen. Wir wollen nicht in Abrede stellen, daß man bei anderer Versuchsanordnung doch noch zu einem positiven Resultat gelangen könnte. Zur Stütze der Annahme, daß auch die präzipitogenen Bestandteile des Blutserums in dessen Nukleoproteiden zu suchen seien, mußten wir jedoch ganz besonders kräftige präzipitogene Eigenschaften der Kernstoffe feststellen und haben daher diese Versuche nicht weiter fortgesetzt.

Nach dem Ausfall dieser Immunisierungsversuche müssen wir es für wahrscheinlicher halten, daß die Kernstoffe nicht mit der präzipitablen Substanz, sondern mit den Präzipitinen in Analogie zu setzen sind.

[1] *Wiener klin. Rundschau.* 1902. Nr. 15. *Wiener klin. Wochenschr.* 1902, Nr. 22, und 1904, Nr. 10.

Inwieweit man berechtigt ist, aus den Übereinstimmungen zwischen den Kernstoffen (Histon) und den Präzipitinen in ihrem Verhalten gegenüber dem Eiweiß auf eine chemische Verwandtschaft beider Substanzen zu schließen, muß weiteren Forschungen überlassen bleiben. Immerhin dürften die Kernstoffe nach den bisherigen Kenntnissen die einzigen bekannten Stoffe im Organismus sein, welche jene physikalisch-chemischen Eigenschaften besitzen, die wir bei den Präzipitinen beobachtet haben; und es erscheint uns daher bei der gänzlichen Unkenntnis, in der wir uns gegenwärtig über die chemische Natur der Antikörper befinden, nicht aussichtslos, bei Isolierungsversuchen der Präzipitine auf Körper von Kernstoffnatur, vor allem solche mit histonähnlichen Eigenschaften, die Aufmerksamkeit zu lenken.

Bei unseren Betrachtungen und Versuchen haben wir bisher alle Präzipitine unter einem einheitlichen Gesichtspunkt abgehandelt und von ihrer spezifischen Verschiedenheit ganz abgesehen. Es ist ja auch wohl ohne weiteres einleuchtend, daß der gleiche Wirkungsmechanismus bei all den verschiedenen Präzipitinen auf einen in gewissen Teilen ähnlichen Bau derselben zurückgeführt werden kann, und weiter ist es wohl auch nicht unwahrscheinlich, daß Substanzen von ähnlicher Konstitution auch normalerweise im Körper vorhanden sein werden. Aus diesem Grunde dürfte also einem Vergleich zwischen normalen Körperbestandteilen und spezifischen Stoffen nichts im Wege stehen.

Ein schwieriges Problem ist es dagegen, wie die Spezifizität der Immunitätsreaktionen mit dem kolloiden Charakter der reagierenden Substanzen in Einklang zu bringen ist. LANDSTEINER und JAGIC[1] glauben, daß die Spezifizität auf Abstufungen des basischen oder sauren Charakters amphoterer Kolloide zurückgeführt werden kann. Es will uns scheinen, daß nach unseren Versuchen das Problem der Spezifizität bei den Fällungsreaktionen vielleicht etwas anders gefaßt werden müßte. Handelt es sich nämlich bei den Immunstoffen wirklich zum Teil um elektrisch differente Körper, so liegt das Auffallende eigentlich nicht darin, daß die spezifischen Antikörper ihre homologen Eiweißkörper fällen, sondern es muß vielmehr erklärt werden, warum sie gemäß ihrer elektrischen Natur nicht alle Eiweißkörper fällen, ja, warum sie überhaupt im Serum existenzfähig sind. Es hat danach den Anschein, als ob die Präzipitine gewisse Bestandteile enthalten, welche ihren elektrischen Charakter verdecken, und es wäre wohl denkbar, daß die spezifischen Beziehungen gerade zwischen diesen hemmenden Stoffen und den Antigenen bestehen. Zu einer ganz ähnlichen Auffassung wurden ja auch BECHHOLD, M. NEISSER und FRIEDEMANN[2] bei ihren Versuchen über die Bakterienagglutination gedrängt. Es ergab sich, daß die Bakterien neben den fällbaren wahrscheinlich auch

[1] l. c.
[2] l. c.

hemmende Stoffe enthalten, eine Annahme, die neuerdings von PORGES[1] in experimentellen Arbeiten durchaus bestätigt wurde, und daß das spezifische Agglutinin wahrscheinlich gerade auf diese Hemmungskörper einwirkt. Eine derartige funktionelle Ausschaltung differenter Stoffe durch Anlagerung anderer Gruppen ist aber ein im Körper außerordentlich verbreiteter Vorgang und es sei diesbezüglich nur an die Abspaltbarkeit der Fermente aus ihren Zymogenen erinnert.

Demnach wäre nur die Beseitigung dieser hemmenden Stoffe ein spezifischer Vorgang, dem dann eine unspezifische Fällung zwischen zwei Kolloiden, welche natürlich nach den allgemeinen für die kolloiden Substanzen gültigen Gesetzen verlaufen muß, folgt. Nur dieser zweite, unspezifische Teil der Reaktion ist in vorliegender Arbeit behandelt worden, während die viel schwierigere Aufgabe, die Spezifizität zu erklären, verschoben werden muß bis zur völligen Aufklärung dieser verhältnismäßig einfachen, physikalisch-chemischen Vorgänge. Der umgekehrte Weg, die Spezifizität ohne vorherige Kenntnis des Wirkungsmechanismus zu erklären, erschien uns jedenfalls aussichtslos[2].

III. Die biologischen Fällungsreaktionen im allgemeinen.

Daß in der Tat die spezifischen Fällungsreaktionen eine von ihren spezifischen Beziehungen absehende, einheitliche Behandlung gestatten, geht nun auch daraus hervor, daß sie weitgehende Ähnlichkeiten mit gewissen an den normalen Körperflüssigkeiten sich abspielenden Vorgängen aufweisen. Schon DUCLAUX hatte erkannt, daß die Fällungen durch die immunisatorisch erzeugten Antikörper (Präzipitation, Milchgerinnung, Agglutination) in gewissen Punkten wesensgleich mit den Vorgängen der Blutgerinnung und Käsebildung seien, und faßte daher alle diese Reaktionen unter dem Namen der „Koagulationserscheinungen“ zusammen, der wohl eine kolloidale Gelbildung bezeichnen soll. Diese Ansicht, welche auch BORDET später experimentell begründete, stützt sich vor allem auf die eigentümliche Rolle, welche die Salze bei diesen Reaktionen spielen, und welche ja bekanntlich auch bei den Gelbildungen anorganischer Hydrogele beobachtet

[1] *Zeitschrift f. experim. Pathol. u. Therapie.* 1905. *Zentralbl. f. Bakteriol.* Bd. 40. H. 1

[2] Anmerkung während der Korrektur: Daß das in den spezifischen Präzipitaten reichlich vorhandene Eiweiß aus dem präzipitabeln Eiweißkörper stammt, ist bei den ungeheuren Verdünnungen, in denen dieser wirksam sein kann, schon an sich sehr unwahrscheinlich. Inzwischen haben nun Versuche von FRIEDEMANN und ISAAC (diese Zeitschr.) mit großer Wahrscheinlichkeit zu dem Resultat geführt, daß die präzipitable Substanz kein Eiweiß ist. Wir neigen daher der Ansicht zu, daß der in den Präzipitinen enthaltene kernstoffartige Körper mit den Eiweißkörpern des eigenen Serums eine Fällung eingeht, nachdem die hemmenden Faktoren durch die Einwirkung der präzipitierenden Substanz beseitigt worden sind. Diese Auffassung würde es verständlich machen, warum bei Ueberschuß des präzipitierenden Serums nie eine Hemmung der Reaktion eintreten kann, da ja bei allen Verdünnungen fällende und fällbare Substanz in demselben Verhältnis stehen.

wird. Die Beteiligung der Salze, an den Fällungen, welche bereits eingangs ausführlich bei den Immunitätsreaktionen geschildert wurde, ist bei der Blut- und Milchgerinnung durch Lab bereits seit langem bekannt, und es sei diesbezüglich auf die berühmten Arbeiten von A. SCHMIDT, HAMMARSTEN, ARTHUS und PAGÈS u. a. verwiesen, welche übereinstimmend ergeben, daß in salzfreien Lösungen eine Gerinnung nicht stattfindet und daß insbesondere die Kalksalze einen sehr mächtigen Einfluß zeigen. Die Plasteinbildung und die Muskelgerinnung, die wohl zweifellos diesen Reaktionen angereiht werden müssen, dürften in physikalisch-chemischer Hinsicht bisher zu wenig erforscht sein.

Mit dieser Auffassung des Fällungs- oder Gerinnungsvorganges als kolloidaler Gelbildung, ist jedoch das Problem der Einheitlichkeit aller dieser Reaktionen keineswegs erschöpft. Alle betrachteten Vorgänge lassen sich nämlich in zwei Phasen zerlegen, deren zweite, wie wir sahen, stets dasselbe Phänomen darstellt, während die erste bei jeder der Reaktionen durchaus verschieden ist und anscheinend auch mit der Fällung selbst in keinem erkennbaren Zusammenhang steht. Bei den Immunitätsreaktionen geht der Fällung eine Verbindung des Antikörpers mit den Bakterien oder dem Eiweiß voraus, während ganz andersartige Vorgänge, nämlich Fermentwirkungen, die Lab- und Blutgerinnung einleiten.

Vom chemischen Standpunkt sind diese Fermentreaktionen eingehend studiert worden, und es hat sich, namentlich unter dem Einfluß HAMMARSTENS, die Ansicht mehr und mehr Bahn gebrochen, daß das Fibrinogen durch das Ferment in das Thrombosin und Fibrinoglobulin, das Kasein in Parakasein und Molke hydrolytisch gespalten wird. Die Frage, warum nach diesen Vorgängen nunmehr eine Gerinnung eintritt, ist allerdings vom chemischen Standpunkt aus schwer zu beantworten, während bei der Käsebildung allgemein eine Entstehung von Parakaseinkalk angenommen wurde, konnte diese von LILIENFELD, ARTHUS und PAGÈS auch auf die Blutgerinnung übertragene Anschauung von HAMMARSTEN experimentell zurückgewiesen werden. Bei den Immunitätsreaktionen handelt es sich nun sicher nicht um Spaltungen, sondern um Synthesen, und die Annahme unlöslicher Salzverbindungen ist hier vollends unmöglich. Kurzum, wenn man auf dem bisher beschrittenen chemischen Wege fortschreitet, ist man gezwungen, für jede der Reaktionen eine gesonderte Erklärung anzunehmen, und die vom Standpunkt der Kolloidchemie erreichte einheitliche Auffassung geht auf diese Weise vollständig verloren.

Aus diesem Grunde vertrat auch DUCLAUX die Ansicht, daß die Labwirkung auf die Milch durchaus wesensgleich mit der Wirkung der Kalksalze sei, daß also eine Trennung der Labgerinnung in die Phase der Fermentwirkung und der Fällung verlassen werden müsse. FULD[1], welcher zwar diese Ansicht nicht teilt, glaubt, daß das Lab nicht eine chemische,

[1] ASHER-SPIRO, Ergebnisse der Physiologie. *Biochemie.* Bd. 1.

sondern eine physikalische (kolloidale) Veränderung des Kaseins bewirke.

Das vorliegende Problem besteht aber, wie uns scheint, überhaupt nicht in der Frage, ob es sich um chemische Vorgänge handelt oder nicht, sondern liegt lediglich in der Wahl der Methode, nach der die uns interessierenden Reaktionen untersucht werden müssen. Es muß aussichtslos erscheinen, in den Mechanismus dieser Vorgänge einen völligen Einblick zu gewinnen, solange man bei der Betrachtung der ersten Reaktionsphase rein chemische Gesichtspunkte walten läßt und dann unvermittelt in das mehr physikalische Gebiet der Kolloidchemie überspringt. Ebenso unrichtig ist es aber, die Mitwirkung chemischer Vorgänge von vornherein zu leugnen.

Das zu erstrebende Ziel besteht vielmehr in einer genauen Feststellung der Änderungen des kolloidalen Zustandes, welche sich in der ersten Reaktionsphase vollzieht und schließlich zur Abscheidung des kolloidalen Gels führt, gleichviel ob diese Umwandlung durch chemische oder wie immer geartete Prozesse herbeigeführt wird.

Wenn nun auch eine exakte, quantitative Bestimmung von Kolloideigenschaften bisher nicht möglich ist, so existieren doch bereits einige Methoden, welche über den kolloidalen Zustand von Lösungen Aufschluß geben, und unter diesen seien vor allem die Fällbarkeit durch Elektrolyte, durch Kolloide und die Wanderung im elektrischen Strom erwähnt.

Eine derartige Untersuchung wurde denn auch bereits von BECHHOLD, M. NEISSER und FRIEDEMANN bei der Bakterienagglutination durchgeführt, welche allerdings insofern besonders günstige Verhältnisse darbietet, als das dabei entstehende Produkt aus dem Reaktionsgemisch entfernt und isoliert untersucht werden kann. Auf diese Weise wurden Normalbakterien und Agglutininbakterien in ihrem Verhalten gegenüber Salzen, Kolloiden und im elektrischen Strom untersucht. Allgemein waren die Agglutininbakterien leichter fällbar durch Salze als die normalen Bakterien.

In Übereinstimmung damit fanden HAMMARSTEN, FULD[1], LAQUEUR[2] und LOEVENHART[3], daß Parakaseinlösungen durch Salze leichter gefällt werden als Kaseinlösungen. LOEVENHART knüpft daran die Vermutung, daß das Kasein durch Lab in eine gröbere Suspension übergeführt werde, welche bereits zu dem ungelösten Zustand überführe, während LAQUEUR auf Grund vergleichender Bestimmungen der inneren Reibung von Kasein- und Parakaseinlösungen gerade zu dem entgegengesetzten Resultat kommt. In dieser Hinsicht sind nun die Versuche über die Bakterienagglutination sehr lehrreich. Denn die miskroskopische Beobachtung zeigt, daß trotz der erhöhten Fällbarkeit durch Salze die Agglutininbakterien in salzfreier Lösung vollkommen isoliert sich bewegen, von einer Bildung größerer Aggregate, welche der Fällung vorausgeht, also keine Rede ist.

[1] ASHER-SPIRO, Ergebnisse der allgemeinen Physiologie u. Pathologie. *Biochemie.* Bd. I.

[2] *Hofmeisters Beiträge.* Bd. 7. Heft 4, 5 u. 6.

[3] *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. 41.

Dieser Befund beweist, daß die erhöhte Fällbarkeit auch auf ganz andere Ursachen zurückgeführt werden kann und bei der Bakterienagglutination sicherlich bezogen werden muß, und da ist es wohl das Naheliegendste, an eine Änderung der elektrischen Ladungen der Teilchen zu denken. Denn es kann als sicher betrachtet werden, daß die Stabilität der Eiweißlösungen gegen Elektrolyte neben der Kleinheit ihrer Teilchen durch ihr elektrisch amphoteres Verhalten zu erklären ist, und daß darin der Hauptgrund ihres unterschiedlichen Verhaltens gegenüber den anorganischen Kolloiden zu sehen ist. Die Instabilität muß demnach stets zunehmen, wenn der amphotere Charakter sich mehr zugunsten einer ausgesprochenen Ladung ändert, indem dann die antagonistische Wirkung der Salzionen (PAULI) immer mehr zurücktritt.

Diese Auffassung würde gestatten, die biologischen Fällungs- und Gerinnungsvorgänge auch in ihrer ersten Phase einheitlich zu betrachten, ja sie würde sogar hypothetische Vorstellungen über den Mechanismus, durch den diese einheitliche kolloidale Zustandänderung herbeigeführt wird, zulassen, welche vielleicht zu experimentellen Arbeiten auf diesen Gebieten die Anregung geben könnten. Nehmen wir nämlich an, daß der amphotere Charakter der Eiweißkörper und im gewissen Sinne auch der sauren Kaseine und Bakterienleibessubstanzen darauf beruht, daß sie neben sauren (COOH-) auch basische (NH_2-) Gruppen enthalten, und stellen wir uns weiter vor, daß die positiven und negativen Ladungen auf den Eiweißteilchen räumlich verteilt sind (Zwitterionen), so kann man sich die Umwandlung des amphoteren Charakters in einen elektrisch differenteren in verschiedener Weise vollzogen denken.

Erstlich könnte die eine Ladung (positiv oder negativ) durch ein Kolloid von entgegengesetztem elektrischen Charakter neutralisiert werden. Daß in der Tat durch Zusammenwirken von Eiweißlösungen und anorganischen Kolloiden in gewissen Mengenverhältnissen Gemische entstehen können, welche durch Salze gefällt werden, könnte ja in dieser Arbeit gezeigt werden. Um einen derartigen Vorgang dürfte es sich auch bei den Immunitätsreaktionen handeln; denn es zeigte sich sowohl bei der Präzipitation wie auch bei der Bakterienagglutination, daß ähnliche Reaktionen in bezug auf die Rolle der Salze stets zwischen amphoteren und elektrisch [(+) oder (—)] geladenen Kolloiden beobachtet werden können.

Weiterhin könnte sich aber auch der elektrische Charakter der Kolloide im angegebenen Sinne ändern, wenn Komplexe mit vorwiegend sauren oder basischen Gruppen aus dem Molekül abgespalten werden, und es ist vielleicht verlockend, sich in dieser Weise die Wirkung der Gerinnungsfermente vorzustellen. Solange allerdings nicht sicher festgestellt ist, daß bei diesen Fermentreaktionen hydrolytische Spaltungen stattfinden, ist es zunächst vorsichtiger, ganz allgemein von einer molekularen Umlagerung zu sprechen, durch welche die sauren Gruppen in bezug auf die elektrische

Ladung der Teilchen einen dominierenden Einfluß über die basischen gewinnen (oder umgekehrt). Jedenfalls wird es verständlich, daß die so verschiedenartige Wirkung der Fermente und Antikörper vom chemischen Standpunkt die gleiche kolloidale Zustandänderung herbeiführt.

Ganz besonders scheint die hier entwickelte Anschauungsweise zum Verständnis einiger Tatsachen auf dem Gebiet der Blutgerinnung beitragen zu können, die bisher unvermittelt nebeneinander standen. Bekanntlich stellte LILIENFELD[1] zuerst fest, daß neben dem Fibrinferment auch die sauren Bestandteile der Zellkerne, vor allem die Nukleinsäure in Fibrinogenlösungen Gerinnung hervorrufen können. Der Streit, ob wirklich ein derartiger doppelter Mechanismus der Gerinnung vorliegt, ist gegenwärtig im Sinne einer dualistischen Auffassung entschieden. Eine Erklärung dafür dürfte aber noch nicht vorliegen. Ebenso rätselhaft ist bisher die gerinnungshemmende Wirkung der basischen Kernbestandteile, der Histone. Vom Standpunkt der Kolloidchemie bietet eine Erklärung keine Schwierigkeit. Die Wirkung des Fibrinferments und der negativen kolloidalen Nukleinsäure auf die kolloidalen Eigenschaften des Fibrinogens kann in der gleichen Richtung verlaufen, und es ist auch durchaus verständlich, daß das basische Histon der Nukleinsäure entgegenwirken muß. Überhaupt dürften manche antagonistischen Wirkungen der sauren und basischen Kernbestandteile auf ihre gegensätzliche Beeinflussung des amphoteren Eiweißes zurückgeführt werden.

Um die Einheitlichkeit aller Gerinnungsprozesse durch Fermente und Antikörper und die dabei auftretende Ähnlichkeit mit den anorganischen Kolloiden (in bezug auf das elektrische Verhalten!) zum Ausdruck zu bringen, könnte man vielleicht den in der ersten Reaktionsphase aller dieser Reaktionen sich abspielenden Prozess als „Anorganisierung" des Eiweißes bezeichnen.

Diese Ähnlichkeit der entstehenden Reaktionsprodukte mit den anorganischen Kolloiden erstreckt sich nämlich auch noch auf eine weitere Eigenschaft. Wie frisch entstehende kolloidale Niederschläge haben auch Fibrin- und Käsegerinnsel die Fähigkeit, Fermente zu absorbieren. Sehr interessant ist es nun, daß neuerdings MORESCHI[2] die Entdeckung machte, daß die in ihren physikalischen Eigenschaften den Fermenten so außerordentlich ähnlichen hämolytischen Komplemente von den bei der spezifischen Präzipitinreaktion entstehenden Produkten gebunden werden. Für sensibilisierte Bakterien war die gleiche Eigenschaft schon vor längerer Zeit durch BORDET und GENGOU[3] nachgewiesen. Es muß ferneren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Analogien zwischen den Fällungsreaktionen der Immunkörper und den Vorgängen der Blut- und Labgerinnung in dieser Richtung weiter auszudehnen.

[1] l. c.
[2] *Berliner klin. Wochenschr.* 1905. Nr. 37.
[3] *Annal. de l'Institut Pasteur.* 1901.

Über Spirochätenbefunde bei Karzinom und bei Syphilis.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

Nachdem Schaudinn und Hoffmann auf das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsherden aufmerksam gemacht hatten, sind die Veröffentlichungen über Spirochätenbefunde bei Syphilis so zahlreich erfolgt, daß viele den Beweis, daß die Spirochaeta pallida der Erreger der Syphilis sei, für erbracht halten. Die Angaben in der Literatur machen es einem Nachprüfer beinahe unmöglich, sich ein Bild von der wahren Beschaffenheit der Spirochaeta pallida zu machen, die in allen syphilitischen Affektionen bei Menschen und Tieren sich finden soll und in Silberpräparaten sogar zu Millionen oder Milliarden in den verschiedensten Organen sich nachweisen läßt. Während in der ersten Veröffentlichung von Schaudinn und Hoffmann die Spirochaeta pallida keine starre Längsachse besitzt, sondern biegende, schlängelnde und peitschende Bewegungen des ganzen Körpers ausführt, ferner mit einer undulierenden Membran versehen war und sich durch Mangel an Geißeln von Spirillen unterscheiden sollte, hatte bereits in der zweiten Mitteilung von Schaudinn das Bild sich sehr verändert. Statt der liegenden und peitschenden Bewegungen des ganzen Körpers lesen wir in der zweiten Mitteilung von dem starren, gedrechselten Aussehen der Spirochaeta pallida. Weitere Mitteilungen in der medizinischen Literatur verliehen der Spirochaeta pallida eine kopfartige Verdickung des Vorderendes oder sogar beider Körperenden, während andere Autoren wieder an ihren zugespitzten Enden mit Leichtigkeit die Spirochaeta pallida von allen anderen Spirochäten unterscheiden können. Die Spirochaeta pallida wird beschrieben mit drei bis zu achtzig Windungen, so daß sie also mit Lupenvergrößerung eben sichtbar gemacht werden könnte, sie pflanzt sich durch Längs- oder Querteilung fort, je nach den verschiedenen Beobachtern, von welchen einige sogar Paare in Kopulation zu beobachten Gelegenheit hatten. Nur der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß auch ganz gerade Exemplare von Spirochaeta pallida beschrieben sind und solche, welche in Körnchenreihen zerfallen sind. Um keinem Beobachter Unrecht zu tun, haben ganz neuerdings Dr. Leuriaux und Dr. Geets im *Centralbl. f. Bakteriol.*, Bd. 44, H. 6, S. 685, Abbildungen von Schaudinns Treponema pallidum gegeben, welche es gestatten, Kleinlebewesen jeder beliebigen Form als Spirochaeta pallida zu bezeichnen. Während die also so vielgestaltig beschriebene Spirochaeta pallida in Schnittpräparaten mit Färbung nur ausnahmsweise sich darstellen ließ, gelang es Bertarelli und Levaditi durch Anwendung der Ramon y Cajalschen Nervenversilberungsmethode spiralige Gebilde in syphilitischen Affektionen nachzuweisen, welche sie für versilberte Exem-

plare der Spirochaeta pallida erklärten. Diese Silberspirochäten waren in einzelnen Präparaten so zahlreich, daß das ganze Gewebe nur aus Spirochaeta pallida zu bestehen schien. Sehr auffällig erscheint es, daß die Autoren diese Gebilde niemals in Kontrollpräparaten fanden, sondern nur bei syphilitischen Affektionen. Diese Silberspirochäten sind durch Alkoholschrumpfung spiralig gewordene Teile von elastischen Fasern, marklosen Nervengeflechten und ähnlichen Gewebsbestandteilen. Die Vorschrift von Levaditi besagt, man solle die Präparate aus dem Wasser direkt in 96%igen Alkohol bringen, aus diesem wieder in Wasser. Bei dieser Behandlung zerreißen die Gewebe und man erhält statt der Nervengeflechte, welche ja gerade durch die Versilberungsmethode dargestellt werden sollen, einzelne gewundene Teilchen, welche für Spirochäten gehalten werden. Wie es möglich ist, daß die Autoren immer bei syphilitischen Affektionen Versilberungen erhielten, kann sich Verfasser nicht erklären, ebensowenig wie es möglich war zu übersehen, daß die versilberten als Spirochäten angesprochenen Nervenfasern in einzelnen Präparaten Netze bildeten, welche die einzelnen Zellen umspinnen. Zufällig gelang es dem Verfasser, in Karzinomgewebe Metallniederschläge zu erzeugen, welche den als Spirochaeta pallida beschriebenen Silberspiralen zum Verwechseln ähnlich waren. Die Abbildung der Quecksilberniederschläge in Spiralform möge hier eine Stelle finden anstatt einer genaueren Beschreibung des Weges, auf welchem diese Niederschläge erhalten wurden.

Von verschiedenen Autoren wurden bereits Spirochäten in Karzinomen entdeckt, doch erklärte Schaudinn diese als neue Spirochätenarten, welche von der Spirochaeta pallida mit Leichtigkeit zu unterscheiden seien. Dem Verfasser erscheint die Abgrenzung eines spiraligen Gebildes von der Spirochaeta pallida, welche drei bis achtzig Windungen aufweisen kann, der ein Kopf oder zugespitzte Enden zugeschrieben werden, die selbst in ganz geraden, also nicht einmal spiraligen Formen beschrieben worden ist, als eine sehr schwierige, beinahe unlösbare Aufgabe. Die in der Abbildung wiedergegebenen Metallspiralen in Karzinomgewebe sind weder Nervennetze noch elastische Fasern, sondern Metallniederschläge in Spiralform in verdichteten Protoplasmastrecken bei Abwesenheit jedes Parasiten. Es soll nicht behauptet werden, daß jede Silberspirale in Levaditipräparaten, auch wenn keine Spirochäte vorliegt, notwendig Nerv oder elastische Faser sein müßte.

Während bei Karzinom sich noch kein Lebewesen hat auffinden lassen, welches auch nur mit Wahrscheinlichkeit als Erreger der Krankheit angesehen werden kann, verdient die Frage nach dem Erreger der Syphilis erneute Untersuchungen. Bei der bekannten Unzuverlässigkeit aller Metallimprägnationen werden nur solche Methoden als entscheidend angesehen werden können, bei denen Irrtümer, wie sie bei der Syphilisforschung vorgekommen sind, ausgeschlossen erscheinen.

Originalmitteilungen.

Beziehungen der Kernstoffe zu den Immunkörpern.

Von Ulrich Friedemann u. Hans Friedenthal.

(Aus dem Privatlaboratorium von Dr. H. Friedenthal, Nicolassee.)

Der Redaktion des Zentralblattes für Physiologie zugegangen am 12. November 1906.

Bei einer Reihe biologischer Reaktionen, der Lab- und Blutgerinnung, der Plasteinbildung, der spezifischen Präzipitation und Agglutination spielen Gerinnungsvorgänge eine Rolle. Diese Vorgänge lassen sich im allgemeinen in zwei Phasen zerlegen, eine chemische und eine physikalische.

Bei der Blut- und Labgerinnung ist die Fermentwirkung, bei den Immunitätsreaktionen die Bindung der Immunkörper ein chemischer Vorgang. Die sichtbare Gerinnung, die, wie schon Duclaux und Bordet bemerkten, den Ausflockungen in kolloidalen Lösungen und feinen Suspensionen sehr ähnlich ist und wie diese durch Salze stark beeinflußt wird, ist ein physikalischer Vorgang. Mit der chemischen Reaktion in der ersten Phase muß eine physikalische Zustandsänderung einhergehen, welche die eiweißartigen elektroamphoteren und daher in verdünnten Salzlösungen stabilen Kolloide in Stoffe verwandelt, welche in ihrem physikalischen Verhalten mehr den elektropositiv oder elektronegativ geladenen Kolloiden gleichen.

Die Art dieser Umwandlung bei den Immunitätsreaktionen erfuhr eine Aufklärung durch unsere Versuche, indem wir ähnliche Vorgänge in Gemischen bekannter Kolloide hervorriefen. Das Resultat dieser Untersuchungen war die Tatsache, daß die Fällungen zwischen Eiweiß und elektropositiven oder elektronegativen Kolloiden in gleicher Weise durch Salze beeinflußt werden wie die spezifischen Präzipitationsvorgänge. Bei beiden Reaktionen können Salze je nach den Mengenverhältnissen der reagierenden Substanzen die Fällung verhindern oder hervorrufen.

In der gleichen Weise wie die anorganischen Kolloide wirken auch die im Körper vorkommenden elektropositiven und elektronegativen kolloidalen Substanzen, von denen uns bisher nur die in den Zellkernen vorhandenen Nukleoproteide, die Nukleine und Histone bekannt sind. Vor allem wiesen die Fällungen der Histone mit Eiweiß weitgehende Analogien mit der spezifischen Präzipitinreaktion auf. Auch bei dieser Reaktion wird wohl die Fällung durch das Zusammenwirken einer eiweißartigen und einer elektrisch differenten Komponente zustande kommen.

Da außerordentlich kleine Mengen präzipitogener Substanzen imstande sind, in einem Immunserum kräftige Niederschläge hervorzurufen, diese Niederschläge aber erhebliche Eiweißmengen enthalten, so gelangen wir zu der Annahme, daß im Immunserum bereits beide Komponenten der Fällung, das Eiweiß und das elektrisch differente Kolloid, nebeneinander existieren, in einer Form, welche die spontane Ausfällung verhindert. Die präzipitogene Substanz wirkt auslösend, indem sie diese Hemmung beseitigt. In der gleichen Weise lassen sich die Verhältnisse bei der Bakterienagglutination unter der Annahme deuten, daß die Bakterien bereits die zur Fällung notwendigen Stoffe enthalten und daß hier das Agglutinin, welches ebenfalls in den stärksten Verdünnungen wirkt, die hemmenden Einflüsse beseitigt.

Diese Auffassung bietet bisher die einzige Möglichkeit, den kolloidalen Charakter der Immunitätsreaktionen mit der spezifischen Wirkung in Einklang zu bringen. Bei den Kolloiden sind uns bis heute spezifische Beziehungen nicht bekannt, vielmehr sind anscheinend alle verschieden geladenen Kolloide imstande, miteinander Fällungen zu geben; quantitative Unterschiede existieren allerdings. Daß die Immunsera mit ihrem homologen Eiweiß Fällung ergeben, ist also nicht so wunderbar als die Tatsache, daß sie nicht mit jedem Eiweißkörper fallen. Diese Schwierigkeit wird durch die Annahme von hemmenden Stoffen beseitigt, die bei der Immunisierung entstehen und eine ganz spezifische, chemische Beziehung zu dem sie erzeugenden Agens besitzen. Wir stellen uns also vor, daß bei der Präzipitinbildung den Kernstoffen nahestehende Substanzen ins Serum übergehen, die aber mit den spezifischen Antikörpern verbunden sind und durch diese in ihrem physikalischen Verhalten so verändert werden, daß sie mit Eiweiß nicht mehr ohne weiteres Fällung geben. In ähnlicher Weise existieren ja auch die differenten Fermente im Körper in Form der unwirksamen Zymogene. Die Einwirkung der präzipitablen Substanz auf das Immunserum kann man daher mit dem Einfluß der Enterokinase auf die Zymogene vergleichen.

Es erübrigt noch, auf einige Differenzpunkte zu den Anschauungen anderer Autoren hinzuweisen. Landsteiner faßt die Immunitätsreaktionen als salzartige Verbindungen amphoterer Kolloide auf. Der Vergleich der Kolloidverbindungen mit Jonenreaktionen (Salzbildungen) erscheint uns hier unzweckmäßig, da die einzige Ähnlichkeit beider darin besteht, daß bei beiden ein Ausgleich elektrischer Ladungen stattfindet. In dem Fehlen einer chemischen und elektrischen Äquivalenz sind aber so grundlegende Unterschiede gegen die Jonenreaktionen gegeben, daß die Kolloidreaktionen als Reaktionen sui generis betrachtet werden müssen. Die Behauptung Landsteiners, daß nur salzartige Kolloide, Säuren und Metalloxyde mit Eiweiß Fällung geben, konnten wir nicht bestätigen. Vielmehr stellte es sich heraus, daß alle einsinnig geladenen Kolloide, auch die Sulfide und

kolloidalen Metalle, mit Eiweiß fallen, sofern man nur der Rolle der Salze die genügende Aufmerksamkeit schenkt, was seitens LANDSTEINERS nicht geschehen konnte, da erst durch unsere Versuche die Rolle der Salze näher beleuchtet wurde.

Ferner sind wir nicht wie LANDSTEINER der Ansicht, daß die Immunitätsreaktionen Verbindungen amphoterer Kolloide darstellen. Unsere Aufgabe war es gerade, zu zeigen, daß bei den Immunitätsreaktionen ein amphoteres und ein einsinnig geladenes Kolloid zugegen sein müssen. Erst diese Annahme gestattet Schlüsse auf die chemische Natur der Immunstoffe zu ziehen.

Es ist interessant, daß die Differenzierung zwischen Kernsubstanz und Protoplasma, die morphologisch so scharf durchgeführt ist, auch in den verschiedenen elektrischen Eigenschaften des Eiweißes und der Kernstoffe ihren Ausdruck finden. Die außerordentliche Reaktionsfähigkeit der Eiweißstoffe gegenüber den elektronegativen und elektropositiven Kolloiden des Zellkernes muß einer chemischen Wechselwirkung von Kern und Protoplasma jedenfalls sehr günstig sein. Diese Wechselwirkung müssen wir bei den Vorgängen des Zellstoffwechsels und der Vererbung annehmen.

Die ausführlichen Versuchsprotokolle sind niedergelegt in der *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.* Bd. III, S. 73.

Ein experimenteller Nachweis natürlicher Verwandtschaft bei Pflanzen.

Von Werner Magnus und Hans Friedenthal.

Aus den Berichten der Deutschen Botanischen Gesellschaft, Jahrg. 1906, Bd. XXIV, Heft 10.

(Eingegangen am 28. Dezember 1906.)

Die Abstammungslehre hat der wissenschaftlichen Systematik ein ganz bestimmtes Ziel vorgeschrieben. Ihr fällt die Aufgabe zu, die Organismen so anzuordnen, daß ihre stammesgeschichtliche Entwicklung möglichst klar zum Ausdruck kommt. Um dieses Verwandtschaftsverhältnis der Arten zu gemeinsamen Ahnen aufzudecken, ist man, da die in Versteinerungen übermittelten Reste der Vergangenheit fast durchaus lückenhaft sind, auf vergleichende morphologische und anatomische Untersuchungen der lebenden Formen angewiesen, die sicherlich vielfach natürliche Gruppierungen ergeben haben. Es ist aber ebenso sicher, daß vielfach das heute geltende System nicht als der Ausdruck einer natürlichen Verwandtschaft bezeichnet werden kann, da die Lücken in den Entwicklungsreihen dem subjektiven Ermessen einen weiten Spielraum lassen.

Ist auch die Systematik der Pflanzen durch die Kenntnis der ungeheuren Fülle der neu aufgefundenen Formen eine immer natürlichere geworden, sind wir dennoch weit davon entfernt, die gebräuchliche Anordnung mit wissenschaftlicher Sicherheit als eine natürliche bezeichnen zu können[1]. — Die Stellung mancher Arten zu den Familien, besonders solcher mit durch Anpassung an spezielle extreme Verhältnisse reduziertem Bau ist eine sehr unsichere. Ob die Wasserpflanze Ceratophyllum in die Verwandtschaft der unter sich recht fernstehenden Nymphäazeen oder Urtikazeen zu stellen ist, oder an welche Stelle die extremer Trockenheit angepaßte Kasuarina zu verweisen ist, wissen wir nicht. Die natürliche Gliederung einer so scharf begrenzten Familie wie der Gramineen ist eine recht unsichere. Die verwandtschaftlichen Beziehungen ganzer Reihengruppen, wie der Sympetalen, sind keineswegs aufgeklärt, und es ist vielfach vermutet worden, daß sie polyphyletisch aus den Apetalen respektive Choripetalen entstanden wären. Selbst für die morphologisch anscheinend so scharf unterschiedenen Mono- und Dikotyledonen ist letzthin[2] behauptet

---

[1] Vergl. hierzu: Engler, Prinzipien der systematischen Anordnung im Syllabus der Pflanzenfamilien 1904.

[2] Vergl. Hallier, der überhaupt ziemlich die gesamte Einteilung der höheren Pflanzen als eine unnatürliche ansieht.

worden, daß sie in gewissen Familien sich verwandtschaftlich nahe ständen und somit die bisherige Einteilung als eine natürliche nicht zu bezeichnen ist. — Diesen Beispielen für die höheren Pflanzen sind viele für die niederen anzureihen. Die Entwicklungsreihen von den niederen zu den höheren Pflanzen, etwa Farne, Zykas, Araukaria sind vielfach sehr problematisch: selbst für die physiologisch scharf getrennten Gruppen der Algen und Pilze wissen wir nicht, ob diese Trennung natürlichen Verwandtschaftsverhältnissen entspricht und ob nicht etwa die verschiedenen Familien der Pilze aus ebensoviel verschiedenen Familien der Algen ihren Ursprung nehmen,

So muß jedes Mittel als sehr erwünscht erscheinen, das imstande ist, über die natürlichen verwandtschaftlichen Beziehungen der Pflanzen Auskunft zu geben.

Auf die Möglichkeit, einen solchen Weg ausfindig zu machen, wiesen uns eine Reihe von Entdeckungen der letzten Jahre.

Kraus[1] zeigte, daß das Blutserum von Tieren, in deren Blutbahn von Bakterien produzierte Eiweißstoffe gebracht waren, sich nach einer gewissen Zeit veränderte. Abgesehen von seinem spezifischen, baktericiden und agglutinierenden Eigenschaften gab es im Reagenzglas auch mit dem gleichen Stoffe, der vorher eingespritzt war, Niederschläge, und diese Niederschläge waren spezifisch, traten also nur bei Stoffen der gleichen Bakterienart auf. Späterhin wurde zuerst von Tschistowitsch[2] und Bordet[3] ein gleiches Verhalten für tierische Eiweißstoffe und besonders für artfremde Sera festgestellt. — Diese Beobachtungen wurden dann nach zwei Richtungen hin ausgebaut. Einmal erhielten sie große Bedeutung für forensische Zwecke zur diagnostischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Es stellte sich heraus, daß mit vorbehandeltem Serum schon sehr geringe Spuren eingetrockneten Blutes oder selbst Blutes, welches in stinkende Fäulnis übergegangen war, aber auch Speichel oder Sperma Niederschläge (Präzipitine) gäben[4]. — Dann aber wurde eine weitere Eigenschaft dieser Bordetschen Reaktion verwertet. Es zeigte sich nämlich, daß das mit einem fremden tierischen Blut behandelte Serum nicht nur mit dem gleichen artfremden Blut Niederschläge ergibt, sondern auch mit dem nahe verwandter Tierspezies, ebenso wie dies auch schon Kraus für die Eiweißprodukte nahe verwandter Bakterien beobachtet hatte. — So schloß

---

[1] Kraus, Über spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbazillenkulturen, erzeugt durch homologes Serum. *Wiener kl. Wochenschrift.* 1897. Nr. 32.

[2] Tschistowitsch, Etudes sur l'immunisation contre le sérum d'anguille. *Annales Pasteur.* 1899. S. 406.

[3] Bordet, Sur l'agglutination et dissolution des globules rouges. *Annales Pasteur,* 1899. S. 173.

[4] Wassermann, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. April 1900. S. 501. Uhlenhut, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 17.

man umgekehrt, daß, wenn ein mit artfremdem Blut behandeltes Serum mit dem Blut derselben Tierspezies und außerdem mit dem Blut anderer Niederschläge ergebe, dieses auf eine genetische Verwandtschaft schließen lasse. — Nutall[1] und sein Schüler stellten nicht weniger als 16000 vergleichende Versuche an verschiedenen, fast ausschließlich höheren Tieren an, bei denen sich eine sehr befriedigende Übereinstimmung mit der aus morphologischen Verhältnissen geschlossenen systematischen Verwandtschaft herausstellte. Nutall versuchte auch aus der Massigkeit des Niederschlages, den er in graduierten Kapillaren maß, auf den Grad der Verwandtschaft der verschiedenen Tierspezies zu schließen. Er fand weiter, daß der Ausfall der Reaktion um so weniger spezifisch ist, je länger die Vorbehandlung der Tiere andauerte, so daß er schließlich Sera erhalten konnte, die ganz allgemeine, z. B. „Säugetierreaktionen", ergaben. — Indem der eine von uns[2] so vorging, daß er den Beginn des Eintretens der Reaktion beobachtete, gelang es ihm, die verwandtschaftlichen Beziehungen des Menschen in der Affenordnung, der Nager, der Strauße und des Mammuts durch die Bordetsche Reaktion klarzulegen.

So war die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß auch gegen pflanzliche Säfte das mit ihnen vorbehandelte Serum entsprechend wie für Bakterien und höhere Tiere gegenüber den einzelnen respektive verwandten Arten reagieren würde, und wir hofften auf diese Weise einen wünschenswerten Fingerzeig über die natürlichen verwandtschaftlichen Beziehungen der Pflanzen zu gewinnen. — Diese Versuche erschienen auch dadurch aussichtsreich, daß die Beobachtungen Czapeks[3] gezeigt hatten, wie die Wirksamkeit gewisser Fermente respektive Antifermente um so geringer wird, je weiter die Pflanzen systematisch entfernt ständen.

Daß pflanzliche Eiweißstoffe, in die Blutbahn von Kaninchen eingeführt, Präzipitinreaktion geben, ist durch einige Mitteilungen bekannt geworden. Jacoby[4] fand, daß nach Einführung des aus Rizinus-Samen gewonnenen eiweißartigen Giftes Rizin, nicht nur ein Antitoxin entstand, sondern das Serum auch präzipitierende Eigenschaften gegen Rizin bekam. — Zur

[1] Nutall, Blood Immunity and Blood Relationship, a demonstration of certain Bloodrelationships amongst animals by means of the precipitintest for blood. Cambridge 1904. p. 444.

[2] Friedenthal, Neue Versuche zur Frage nach der Stellung des Menschen im zoologischen System. *Sitzungsbericht der kgl. preuſs. Akad. der Wiss.* XXXV. 1902. S. 830. Über einen experimentellen Nachweis von Blutsverwandtschaft. II. Teil. Über die Verwertung der Reaktion auf Blutsverwandtschaft. *Arch. für Anat. und Phys.*, Phys. Abt. 1905.

[3] Czapek, Antifermente im Pflanzenorganismus. Oxydative Stoffwechselvorgänge bei pflanzlichen Reizreaktionen. *Jahrb. für wiss. Bot.* Bd. XLIII, Heft 3. 1906.

[4] Jacoby, Über Rizinimmunität, 1901. Beiträge zur chemischen und physiologischen Pathologie I.

Differentialdiagnose pflanzlicher Eiweißstoffe behandelte KOWARSKI[1] Kaninchen mit aus Weizenmehl gewonnenen Albumosen und erhielt außer mit der Weizenalbumose Niederschläge mit Albumosen von Gerste und Roggen, keine mit Hafer, sehr schwache mit der von Erbsen. Er schloß daraus, daß pflanzliche Eiweißkörper nicht so verschieden wie tierische seien. SCHÜTZE[2] legte sich die Frage vor, ob einzelne Hefearten etwa durch ihre biologische Reaktion unterschieden werden können. Er fand, daß mit Saft verriebener Hefe behandeltes Kaninchenserum wohl einen starken Niederschlag ergab, derselbe aber für ober- und untergärige, für Bäcker- und Kartoffelhefe derselbe war.

Es gelang uns nun vorläufig für einen Spezialfall, zu zeigen, daß sowohl die BORDETsche Reaktion für pflanzliche Säfte spezifisch wirkt, als auch daß den pflanzlichen Säften die gleiche zur Beurteilung der Verwandtschaftsgrade höchst wichtige Eigenschaft zukommt, ebenso wie den tierischen Säften, bei intensiverer Behandlung Reaktionen in immer weiterem Umkreis zu geben.

Wir legten uns die Frage vor, ob die morphologisch und ernährungsphysiologisch so differenten Pilzformen der Hefe (Saccharomyces cerevisiae) und der Trüffel (Tuber brumale) wirklich als genetisch verwandt zu bezeichnen sind, ob also die endogene Sporenbildung in einer bestimmten Anzahl von Sporen (Askus) wirklich als sicheres Merkmal einer nahen Verwandtschaft (Askomyzeten) anzusehen ist, da doch die sonstigen Wachstumsverhältnisse, Kopulation usw. kaum Analoga bieten. Zum Vergleich wurde dann noch ein Vertreter der Basidiomyzetenreihe (exogene Sporenbildung in bestimmter Anzahl), der Champignon (Agaricus campestris) herbeigezogen, um seine eventuelle Verwandtschaft zu den Askomyzeten festzustellen.

Der Bau der pflanzlichen Zelle, die starre Zellmembran, der ein zumeist dünner Protoplasmaschlauch anliegt, macht es schwierig, durch einfaches Zerreiben eine genügende Menge plasmatischer Inhaltsbestandteile zu erhalten. Wir benutzten daher die Methode, die von BUCHNER für die Herstellung des zymasehaltigen Hefepreßsaftes angegeben ist. Wir sind Herrn Prof. ED. BUCHNER zu großem Dank verpflichtet, daß er uns in liberalster Weise die Benutzung der Presse seines Instituts (Chemisches Institut der landwirtschaftlichen Hochschule) gestattete und uns auch einige Male Hefepreßsaft selbst zur Verfügung stellte. Der Eiweißgehalt der benutzten Säfte betrug im Durchschnitt, gemessen mit dem Albuminimeter nach ESBACH, für Hefepreßsaft über 2%, Trüffelsaft 0,025%, Champignonsaft 0,1%. Die Reaktion der Pflanzensäfte, gemessen mit der FRIEDENTHAL-

[1] KOWARSKI, Über den Nachweis von pflanzlichem Eiweiß auf biologischem Wege. *Deutsche med. Wochenschrift.* XXVIII. 1901. S. 442.

[2] SCHÜTZE, Über weitere Anwendung der Präzipitine. *Deutsche med. Wochenschrift.* XXVIII. 1901. S. 809.

schen Indikatorenmethode, war allgemein 1×10^{-6} H. Sie wurden durchgehend vor der Einspritzung mit Soda schwach alkalisch gemacht, wodurch ihre Giftigkeit sichtlich herabgesetzt wurde. Daß eine Reihe mit den Säften höherer Pflanzen vorgenommene Injektionen bald zu dem Tod der Versuchstiere führten, schieben wir zum größten Teil dem Umstande zu, daß wir unterlassen hatten, die Säfte alkalisch zu machen. Die Einspritzung geschah subkutan. Folgende Tabelle gibt die Resultate für je ein mit Hefe, Champignon und Trüffel behandeltes Tier nebst Kontrolltier.

	Hefe	Trüffel	Champignon	Kontrolltier
Anfangsgewicht	2400 g	2500 g	2000 g	
Gewicht bei Blutentnahme. .	1900 g	2500 g	1800 g	
Zeit der Behandlung	14 Tage	14 Tage	12 Tage	
Summe des Saftes	12 ccm	13 ccm	12 ccm	
1 ccm Serum + 0,02 Hefesaft	rasch eintretende starke Trübung	leichte Trübung	fast klar bleibend	dauernd fast klar
1 ccm Serum + 0,02 Trüffelsaft	do.	rasch eintretende starke Trübung	do.	do.
1 ccm Serum + 0,02 Champignonsaft.	dauernd klar bleibend, geringe Flocken	so gut wie klar	rasch eintretende starke Trübung	do.

Zur Kontrolle wurde auch stets Preßsaft zu 1 ccm 1 % Kochsalzlösung gefügt und ergab stets eine minimale, mit dem positiven Ausfall der Reaktion nicht in Vergleich zu setzende Trübung. — Wir sehen also, daß ganz wie bei Bakterienprodukten oder tierischen Säften schon bei Zusatz sehr geringer Mengen des vorher injizierten Pflanzensaftes im vorbehandelten Serum alsbald ein Niederschlag entsteht von einer Stärke, wie er im normalen Serum oder in der Kochsalzlösung nie eintritt. — Während diese Reaktion nun bei unseren drei Testobjekten, Hefe, Trüffel, Champignon, für den Champignon durchaus spezifisch ist, und auch das Serum des Trüffeltieres nur mit Trüffelsaft ein Präzipitin ergibt, wird das Serum des Hefetieres auch von Trüffelsaft präzipitiert; wir müssen also schließen, daß die Hefe in näherer verwandtschaftlicher Beziehung zu der Trüffel als zum Champignon steht, daß mit Recht die Hefe als Askomyzet betrachtet wird, und daß die morphologischen Unterschiede der Askus und Basidien tragenden Pilze auch stammesgeschichtlichen Verschiedenheiten entsprechen. — Wir hatten schon gesehen, daß die Weite der Reaktion in Beziehung steht zu der Intensität der Vorbehandlung und müssen schließen, daß die Vorbehandlung des Hefetieres, das mit Hefe- und Trüffelsaft Reaktion ergibt, eine intensivere war als die des Trüffeltieres, das nur auf Trüffelsaft reagiert. Da die Dauer der Behandlung und die

Quantität des eingeführten Saftes die gleiche, werden wir dazu geführt, einen Unterschied in der Qualität der Säfte annehmen zu müssen.

Es liegt nun nahe, diesen Unterschied in dem großen Unterschiede des Eiweißgehaltes (2% und 0,025%) zu sehen. In der Tat ist von mancher Seite der Gedanke ausgesprochen worden, daß die Reaktion durch jedes genuine Eiweiß und auch von manchen anderen Eiweißkörpern ausgelöst wird, und auch für verschiedene Eiweißkörper der gleichen Tierspezies spezifisch präzipitierende Substanzen gebildet werden[1]. Nachdem der eine von uns[2] gezeigt hat, daß während der ganzen Entwicklung eines Tieres seine Organsäfte stets gleiche Reaktionen geben, ist er auch durch andere experimentelle Erwägungen dazu geführt worden, anzunehmen, daß ganz speziell Kernstoffe als wesentlicher Faktor bei der Verwandtschaftsreaktion zu betrachten sind. Es ist hier nicht die Stelle, darauf näher einzugehen. Es mag nur darauf hingewiesen werden, wie dies in Übereinstimmung stände zu den Anschauungen, wie sie die moderne Cytologie begründet hat, die in dem Kern den Träger der Vererbungssubstanzen sieht. Gelingt es nun zu zeigen, daß wirklich die chemischen Eigenschaften der Kernstoffe verwandter Arten sich nur wenig voneinander unterscheiden, dann könnten wir wirklich in ihnen die materielle Grundlage des von Nägeli theoretisch postulierten Idioplasmas sehen, das nur sehr langsam und schwer Veränderungen einzugehen imstande ist. — Auf ein solches Resultat dürfen wir bei Abwesenheit eines scharfen Gegensatzes zwischen somatischen und generativen Zellen bei den Pflanzen um so eher hoffen, als selbst bei den Tieren mit ihrer weitgehenden Zelldifferenzierung die Artspezifität jeder Körperzelle, wie oben erwähnt, von dem einen von uns hat nachgewiesen werden können. Außer diesen mehr praktischen Fragen über die Sicherstellung der verwandtschaftlichen Beziehungen der Arten scheint also das nähere Studium dieser Verhältnisse bei Pflanzen berufen zu sein, Resultate von weittragender theoretischer Bedeutung für die Zellbiologie und Vererbungslehre zu liefern.

Aus dem Privatlaboratorium von Hans Friedenthal, Nicolassee bei Berlin.

[1] L. Michaelis und C. Oppenheimer, Über Immunität gegen Eiweißkörper. *Arch. für Anat. und Physiol.* (Physiol. Abt.). Supplement 1902. L. Michaelis, Weitere Untersuchungen über Eiweißpräzipitine. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1904. S. 1240. Über die große diesbezügliche Literatur bis 1904 vgl. R. Kraus. Über spezifische Niederschläge (Präzipitine) in Kolle und Wassermann. *Handbuch der pathologenen Mikroorganismen.* Bd. IV. T. 1. 1904, S. 532.

[2] l. c. 1905.

[3] Friedemann und Friedenthal, Über Immunitätsreaktionen und Gerinnungsvorgänge. Beziehungen der Kernstoffe zu den Immunkörpern. *Zeitschrift für exper. Pathologie und Therapie.* 1906.

Zur Kenntnis der azidimetrischen und alkalimetrischen Indikatoren.

Von Eduard Salm und Hans Friedenthal.

Erste Mitteilung.

Die Frage nach der Bedeutung und Verwendungsart der Indikatoren ist durch die Methode der Reaktionsstufen, welche uns gestattet, das ganze Gebiet aller überhaupt möglichen Reaktionsänderungen in wässerigen Lösungen zu beherrschen, in eine so neue Beleuchtung gerückt worden, daß es nötig erscheint, die bisher aufgestellten Theorien über Indikatoren mit den neu aufgefundenen Tatsachen in Einklang zu bringen. Die bisher wenig beachteten Indikatoren, bei welchen der Farbenwechsel mit merklicher Langsamkeit erfolgt, sowie die irreversiblen Farbenänderungen bei Indikatorzusatz sind bisher bei Aufstellung der Indikatortheorien noch gar nicht in die Betrachtung mit einbezogen worden. In einer zweiten Mitteilung sollen speziell die letzterwähnten Indikatoren Berücksichtigung finden.

In den Lehrbüchern der Maßanalyse findet man gewöhnlich folgende Definition der Indikatoren:

Indikatoren sind Farbstoffe, welche von Säuren und Basen verschieden gefärbt werden und das geringste Überschreiten der Neutralitätsgrenze durch die Änderung der Farbennuance deutlich erkennen lassen.

Zur Erklärung dieser Farbenänderungen sind verschiedene Theorien aufgestellt worden, von denen zwei sich allgemeinere Geltung verschafft haben.

Die Ostwaldsche Indikatorentheorie.

In seinen Wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie hat Ostwald seine Anschauung etwa folgendermaßen präzisiert:

Indikatoren sind schwache Säuren oder Basen, welche im undissoziierten Zustande eine andere Farbe haben als im Jonenzustande. — Die Farbenwandlung beruht somit auf dem Übergang aus dem undissoziierten in den Jonenzustand bezw. auf dem umgekehrten Prozeß.

Der große Vorzug der Ostwaldschen Auffassung ist ihre imponierende Einfachheit und Anschaulichkeit, und gewiß hat diese Theorie deshalb so bereitwillige Annahme und so allgemeine Verbreitung gefunden, weil sie durch Zurückführung der Erscheinungen des Farbenwechsels auf die bekannten Sätze der Dissoziationsrückdrängung und der Hydrolyse erlaubt, die bei Titrationen obwaltenden Verhältnisse von einheitlichen Gesichtspunkten zu übersehen. Daß Phenolphtalein z. B. als sehr schwache Säure zur Titration schwacher Basen nicht geeignet ist, dagegen zur Bestimmung

schwacher Säuren einen vorzüglich brauchbaren Indikator darstellt, ist jedem mit den Grundlagen der Dissoziationstheorie Vertrauten ohne weiteres einleuchtend. Doch obgleich die Schlüsse, die sich aus der OSTWALDschen Theorie bezüglich der Anwendung der gebräuchlichen Indikatoren in der Maßanalyse ergeben, sich an der Erfahrung vielfach bestätigen, so sind doch gegen die Theorie selbst von verschiedenen Seiten schwerwiegende Einwände erhoben worden, welche entschieden zugunsten einer anderen Auffassung sprechen.

Die Chromophortheorie.

Während nach OSTWALDS Anschauung lediglich Dissoziationsverhältnisse für die Farbenerscheinungen der Indikatoren maßgebend sind, erklärt die Chromophortheorie den Farbenwechsel durch intramolekulare Umlagerungen.

Im Jahre 1892 wies BERNTHSEN darauf hin, daß der charakteristische Farbenumschlag des Phenolphtaleins mit Alkali sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen sei, daß diese an sich farblose Verbindung als solche die Laktonformel:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix} C - \left\langle\begin{matrix} C_6H_4OH \\ C_6H_4OH \end{matrix}\right. \\ \qquad \rangle O \\ CO \end{matrix}\right.$$

in ihren violetten Salzen hingegen die chinoide Formel:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix} C \begin{matrix} \diagup C_6H_4OH \\ = C_6H_4 = O \end{matrix} \\ CO\ OH \end{matrix}\right.$$

besitzt, welche derjenigen des Aurins:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix} C \begin{matrix} \diagup C_6H_4OH \\ = C_6H_4 = O \end{matrix} \\ CO \end{matrix}\right.$$

völlig entspricht. Bei der Bildung der Salze des Phenolphtaleins würde hiernach ein Bindungswechsel (Desmotropie) eintreten, wie er auch sonst anscheinend bei den Phtaleinen und Succineinen vorkommen dürfte.....[1]

Für die Richtigkeit der BERNTHSENschen Theorie sprechen eine Reihe von Beobachtungen, welche mit der OSTWALDschen Interpretation unvereinbar sind. Wäre das Anion:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix} C < \begin{matrix} C_6H_4OH \\ C_6H_4O' \end{matrix} \\ \qquad \rangle O \\ CO \end{matrix}\right.$$

[1] *Chemiker-Ztg.* *16*, 1956 (1892).

Träger der Farbe, so müßte die Farbe verschwinden, wenn die Bedingungen für die Existenz des Anions aufgehoben würden, beispielsweise eine mit Phenolphtalein versetzte alkalische Lösung zur Trockne verdampft würde. In Wirklichkeit ist der Rückstand rot gefärbt, wie denn überhaupt die Salze des Phenolphtaleins in trockenem Zustande intensive Färbung aufweisen.

Besonders beweiskräftig für die Anschauung von Bernthsen sind die Untersuchungen von Nietzki und Burckhardt[1], denen es gelang, gefärbte nichtionisierte Äther des Tetrabromphenolphtaleins mit dem Chinonradikal und die isomeren nichtgefärbten laktoiden Äther darzustellen[2].

Entschieden für die Chromophortheorie erklärt sich J. Stieglitz[3] in einer kritischen Gegenüberstellung der beiden Indikatortheorien. Über die Deutung des Farbenumschlages von Methylorange nach der Chromophortheorie führt er aus:

.....Es gibt zwei mögliche Konstitutionen für Methylorange:

$$(1)\ HO_3S - C_6H_4 - N = N - C_6H_4 - N(CH_3)_2,$$

ein Amidoazobenzol mit der chromophoren Azogruppe, und

$$(2)\ \underline{O_3S - C_6H_4 - NH - N = C_6H_4 = N}(CH_3)_2,$$

das innere Salz (Sulfonat) eines Phenylhydrazons von einem Imidochinon mit der chromophoren Chinongruppe. In alkalischer Lösung haben wir sehr wahrscheinlich das gelbe Metallsalz des Methylorange mit der Azogruppe, in saurer Lösung das rote Salz der chinoiden Form. Die Ursache des Farbenwechsels ist also in der Änderung der chromophoren Gruppen zu suchen, was Hantzsch[4] für das dem Methylorange ganz analog konstituierte Hydroxyazobenzol nachgewiesen hat, welches in alkalischer Lösung das Salz eines Azophenols:

$$C_6H_5 - N = N - C_6H_4ONa,$$

in neutraler und saurer Lösung ein Phenylhydrazon des Chinons:

$$HCl - C_6H_5 - NH - N = C_6H_4 = O$$

darstellt. — Das trockene Natriumsalz ist orange, das trockene Hydrochlorid tief purpurrot.

[1] *Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 30*, 175 (1897).

[2] Es bleibe nicht unerwähnt, daß die chinoide Struktur des Phenolphtaleinalkalis nicht allgemein angenommen ist. Nach H. Meyer sind die Alkaliverbindungen des Phenolphtaleins als Phenylate aufzufassen (*Wiener Monatshefte 20*, 337 [1899]). Auch noch andere Ansichten über die Konstitution der Phenolphtaleinsalze sind geäußert worden; vergl. die ausführliche Abhandlung von B. Margosches (*Zeitschr. f. angew. Chemie 20*, 180 [1907]). Ganz aufgeklärt sind die hier herrschenden Verhältnisse noch nicht. — Jedenfalls aber ist es höchst wahrscheinlich, daß das Phenolphtalein bei der Salzbildung eine Strukturänderung erfährt, welche als Ursache der Farbenwandlung anzunehmen ist.

[3] *Journ. Americ. Chem. Soc. 25*, 1117 (1903); vergl. auch Referat *Z. f. Elektroch. 10*, 127 (1904).

[4] *Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 32*, 590, 3089 (1899).

Ganz ähnliche Vorgänge wie bei Methylorange dürften auch für die Farbenänderungen des Dimethylamidoazobenzols maßgebend sein, dessen Konstitution in alkalischer Lösung die Formel:

$$C_6H_5 - N = N - C_6H_4 - N(CH_3)_2$$

Ausdruck gibt, während in salzsaurer Lösung die Verbindung:

$$C_6H_5 - NH - N = C_6H_4 = N \begin{smallmatrix} (CH_3)_2 \\ \diagdown Cl \end{smallmatrix}$$

anzunehmen ist.

Daß auch bei den Nitrophenolen der bloße Übergang in den Jonenzustand nicht primär das Auftreten der Farbe bedingt, vielmehr eine intramolekulare Umlagerung in dem Sinne:

$$C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup OH \\ \diagdown NO_2 \end{smallmatrix} \longrightarrow C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup\!\!\diagup NO \cdot OH \\ \diagdown\!\!\diagdown O \end{smallmatrix}$$

eintritt, hat Hantzsch[1] durch Entdeckung zweier strukturisomerer Nitrophenoläther, der echten farblosen Äther von dem Typus:

$$C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup NO_2 \\ \diagdown OR \end{smallmatrix}$$

und der farbigen chinoiden aci-Äther:

$$C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup\!\!\diagup NO \cdot OR \\ \diagdown\!\!\diagdown O \end{smallmatrix}$$

nachgewiesen.

Diese Beispiele mögen genügen, um darzutun, daß die Chromophortheorie imstande ist, die Änderung bezw. das Verschwinden der Farbe durch Umlagerungen in tautomere Verbindungen, welche eine Änderung bezw. ein Verschwinden der chromophoren Gruppen im Gefolge haben, zu erklären.

Daß die Farbenerscheinungen an Umlagerungen der Indikatormolekel geknüpft sind, läßt sich manchmal direkt demonstrieren, nämlich dann, wenn diese Umlagerungen mit endlicher Geschwindigkeit vor sich gehen.

Versetzt man z. B. im Reagenzglas eine Lösung von normaler Kalilauge mit einigen Tropfen einer alkoholisch-wässerigen Hämateinlösung, so färbt sich die Flüssigkeit zuerst dunkelrot, um dann allmählich in braun, zuletzt in gelbgrün überzugehen.

Die bei verschiedenen Indikatoren hervortretende Langsamkeit des Farbenumschlages spricht sehr gegen die Ostwaldsche Anschauung, denn Jonenreaktionen verlaufen ja fast immer in unmeßbar kurzer Zeit. Desgleichen dürfte die Ostwaldsche Erklärung bei denjenigen Indikatoren versagen, welche auch bei den allerhöchsten $H^{\cdot}$-, bezw. OH'-Konzentrationen Farbenumschläge aufweisen, wie z. B. Tropäolin 000 (Orange I),

[1] Hantzsch und Gorki, Über chinoide aci-Nitrophenoläther (*Ber. d. Deutsch. chem. Ges.* *39*, 1073 [1906]) und Hantzsch, Konstitution und Körperfarbe von Nitrophenolen (ib. 39, 1084 [1906]).

	1×10^{-2} n. $H^{\cdot}$	1×10^{-3} n. $H^{\cdot}$	1×10^{-4} n. $H^{\cdot}$	1×10^{-5} n. $H^{\cdot}$	1×10^{-6} n. $H^{\cdot}$	1×10^{-7} n. $H^{\cdot}$	1×10^{-8} n. $H^{\cdot}$	1×10^{-9} n. $H^{\cdot}$	1×10^{-10} n. $H^{\cdot}$
Alizarin	—	—	—	—	bräunlich-gelb	blaßlila	lila	—	—
Alizarinsulfosaures Natrium	—	—	gelbgrün	braun	rot	—	—	—	—
Cochenille	—	—	—	bräunlich-rosa	lila	—	—	—	—
Dimethylamidoazobenzol	himbeerrot	fleischfarben	goldgelb	—	—	—	—	—	—
Kongorot	—	blau	violett	scharlach	—	—	—	—	—
Methylorange	rosenrot	orangerot	orange	gelb	—	—	—	—	—
Neutralrot	—	—	—	—	—	rosenrot	orange	gelb	—
p-Nitrophenol	—	—	—	farblos	hellgrün	grüngelb	—	—	—
Phenolphtalein	—	—	—	—	—	—	farblos	rosa	rot
Rosolsäure	—	—	—	—	hellbräunlich	rosa	rot	—	—

welches zwischen 2 n. $H^{\cdot}$ und 1 n. $H^{\cdot}$ einen Farbenumschlag von Rot nach Goldgelb zeigt u. a. m.

Auf Grund der obigen Ausführungen können wir mit ziemlicher Gewißheit aussagen, daß der Farbenwechsel der Indikatoren hervorgerufen wird durch intramolekulare Umlagerungen, welche eine Änderung der chromophoren Gruppen bewirken. Verschwindet die Farbe, so verschwinden auch die chromophoren Gruppen, wie an den Beispielen des Phenolphtaleins und des Nitrophenols gezeigt worden ist.

Ohne vorläufig auf die Ursachen und die Gesetzmäßigkeiten dieser intramolekularen Verschiebungen einzugehen, wollen wir zunächst den zweiten Teil der eingangs angeführten Definition näher prüfen und untersuchen, ob die gebräuchlichen azidimetrischen und alkalimetrischen Indikatoren der genannten Anforderung entsprechen.

Wir nennen eine Lösung neutral, wenn ihre Reaktion die gleiche ist wie die vom reinsten Wasser. Die Reaktion des Wassers ist auf verschiedenen Wegen quantitativ ermittelt worden. Das Produkt der Wasserstoff- und der Hydroxylionenkonzentration im Wasser, „die Wasserkonstante", ergab sich übereinstimmend zu rund 1×10^{-14} bei gewöhnlicher Temperatur (etwa 25° C.). Die Konzentration der H-Jonen und der OH-Jonen in reinstem Wasser beträgt somit 1×10^{-7} Mol im Liter.

Letztere Zahl, $C_{H^{\cdot}}$, bezw. $C_{OH'} = 1 \times 10^{-7}$, ist charakteristisch für den Neutralitätszustand, und wir müßten, wenn wir obige Definition in aller Strenge gelten lassen, von einem Indikator verlangen, daß der Farbenumschlag eintritt, sowie diese $H^{\cdot}$-, bezw. OH'-Konzentration überschritten wird.

Prüfen wir daraufhin die Indikatoren, so finden wir, daß nur die wenigsten diese Bedingung erfüllen, und daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der Farbenumschlag bei einer von 1×10^{-7} n. $H^{\cdot}$ beträchtlich abweichenden $H^{\cdot}$-Konzentration [1] erfolgt.

Diese Mannigfaltigkeit bezüglich der Farbenumschläge bei den gebräuchlicheren Indikatoren führt uns die nebenstehende kleine Tabelle vor Augen[2].

Wir sehen, daß unter den aufgeführten Indikatoren nur wenige die genannte Bedingung annähernd erfüllen; bei den meisten erfolgt der Farbenumschlag, wenn wir diesen eigentlich nicht zutreffenden Ausdruck für die fast immer allmähliche Farbenänderung beibehalten wollen, in ausgesprochen saurer ($C_{H^{\cdot}} > 1 \times 10^{-7}$) oder ausgesprochen alkalischer Region ($C_{H^{\cdot}} < 1 \times 10^{-7}$).

---

[1] Der Einheitlichkeit und besseren Übersicht wegen sei im folgenden nur von $H^{\cdot}$-Konzentrationen die Rede; die entsprechenden OH'-Konzentrationen sind aus der Beziehung: $C_{H^{\cdot}} \times C_{OH'} = K = 1 \times 10^{-14}$ leicht zu ermitteln.

[2] Die Indikatorkonzentration, welche den Farbenangaben zugrunde liegt, ist ungefähr 1×10^{-4} normal; es wurde in der Regel 0,1 ccm einer $^1/_{100}$-molaren Indikatorlösung zu 10 ccm der betreffenden Standardlösung gefügt.

Auf Grund dieses Ergebnisses könnte man zu der Ansicht gelangen, daß diejenigen Indikatoren die brauchbarsten sind, deren Farbenwechsel — gleiche Deutlichkeit des Farbenumschlags bei allen Indikatoren vorausgesetzt — bei einer 1×10^{-7} n. $H^{\cdot}$ am meisten sich nähernden $H^{\cdot}$-Konzentration erfolgt. Daß eine solche Auffassung jedoch unzutreffend wäre, ergibt sich, wenn wir überlegen, welche Aufgaben die Indikatoren der Azidimetrie und Alkalimetrie in Wirklichkeit zu erfüllen haben.

Wenn wir eine Säure titrieren, so soll uns der Indikator den Punkt anzeigen, wo wir genau die äquivalente Menge der alkalischen Titrierflüssigkeit zugesetzt haben, titrieren wir eine Base, so soll mit Hilfe des Indikators genau die äquivalente Menge der Säure aufgefunden werden; mit anderen Worten: Der Indikator soll durch eine deutliche Farbenänderung den „Äquivalenzpunkt" erkennen lassen. Der Äquivalenzpunkt ist aber nur in wenigen Fällen mit dem Neutralitätspunkt identisch, die Reaktion der „Neutralsalzlösung" ist nur in wenigen Fällen gleich der Reaktion des reinen Wassers, gleich 1×10^{-7} n. $H^{\cdot}$. Nur wenn es sich um die Bestimmung sehr starker Säuren mit sehr starken Basen (resp. umgekehrt) handelt, sind diese Verhältnisse annähernd verwirklicht. In allen den Fällen aber, wo eine der beiden Komponenten des entstehenden „Neutralsalzes" schwach ist, ist die Reaktion der Lösung beim Vorhandensein äquivalenter Mengen Säure und Basis sauer bezw. alkalisch.

Es handelt sich also bei der Verwendung der Indikatoren in der Maßanalyse — allgemein gesprochen — nicht um die Erkennung der neutralen Reaktion der zu titrierenden Lösung, sondern um die Auffindung des Äquivalenzpunktes.

Aus dieser Überlegung geht hervor, welchen Weg wir einzuschlagen haben, um auch bei sehr schwachen Säuren und Basen titrimetrische Bestimmungen zu ermöglichen.

Wir bedürfen zu dem Zwecke der Kenntnis des Hydrolysengrades, bezw. der Wasserstoffionenkonzentration der betreffenden „Neutralsalzlösung". Ein Beispiel möge die Verhältnisse illustrieren. Es handle sich um die Titration der Borsäure mit Natronlauge.

Der Hydrolysengrad des Natriummetaborats in etwa 0,1 n. Lösung ist leicht rechnerisch aus der bekannten Dissoziationkonstante der Borsäure zu ermitteln[1].

Für die Hydrolysenkonstante des $NaBO_2$ gilt die Beziehung:

$$K = \frac{k_w}{k_s}.$$

K: Hydrolysenkonstante.
k_w: Wasserkonstante $= 1,2 \times 10^{-14}$ (25°).
k_s: Dissoziationskonstante der Borsäure $= 1,7 \times 10^{-9}$ (25°).

[1] Vorausgesetzt bei der folgenden Rechnung ist, daß eine „normale" Hydrolyse vorliegt und keine Bildung von Polyboraten und dergl. bei dieser Verdünnung erfolgt.

Weiterhin gilt nach dem „hydrolytischen Verdünnungsgesetz“:

$$K = \frac{\alpha^2 \cdot c}{1-\alpha}.$$

α: Hydrolysengrad.

c: Molekulare Konzentration der Salzlösung.

Für die Fälle, wo die Konstante der schwachen Säure viel größer ist als die Wasserkonstante, ergibt sich aus dieser Formel für α der einfache Ausdruck:

$$\alpha = \sqrt{\frac{1}{c} \cdot K} = \sqrt{\frac{1}{c} \cdot \frac{k_w}{k_s}}\ ^{1}.$$

Da $C_{OH'}$ (bezw. bei Salzen mit schwachem Kation: $C_{H^{\cdot}}$) $= \alpha \cdot c$ ist, so erhalten wir:

$$C_{OH'} = \sqrt{\frac{k_w}{k_s} \cdot c}$$

oder:

$$C_{H^{\cdot}} = \frac{k_w}{C_{OH'}} = \sqrt{\frac{k_w \cdot k_s}{c}}.$$

Die $H^{\cdot}$-Konzentration einer Zehntel-Normallösung von $NaBO_2$ ergibt sich somit zu:

$$C_{H^{\cdot}} = \sqrt{\frac{1{,}2 \times 10^{-14} \cdot 1{,}7 \times^{-9}}{{}^{1}/_{10}}} = 1{,}4 \times 10^{-11}.$$

In allen den Fällen, wo die Dissoziationskonstante der betreffenden schwachen Säure oder Base nicht bekannt ist, kann der Hydrolysengrad oder direkt die $H^{\cdot}$-Jonenkonzentration der Salzlösuug nach der an anderer Stelle [2] ausführlich beschriebenen Indikatorenmethode [3] in kurzer Zeit ermittelt werden.

Nachdem wir rechnerisch oder experimentell die $H^{\cdot}$-Konzentration der Boratlösung in Erfahrung gebracht haben, ist das Problem der Titration der Borsäure im wesentlichen gelöst, denn wir sind nunmehr imstande, diejenigen Indikatoren anzugeben, welche allein für den genannten Zweck in Frage kommen können.

Daß z. B. Phenolphtalein sich nicht eignen kann, erscheint nach dem oben Angeführten selbstverständlich, denn der Umschlag des Phenolphtaleins von farblos nach rosa erfolgt zwischen 1×10^{-8} und 1×10^{-9} n. $H^{\cdot}$, während nur diejenigen Indikatoren für die Titration der Borsäure in Betracht kommen können, deren Umschlagspunkte in der Nähe der $H^{\cdot}$-Konzentration der $NaBO_2$-Lösung, also bei 1×10^{-11} n. $H^{\cdot}$ gelegen sind.

---

[1] Vergl. Abegg, Die Theorie der elektrolytischen Dissoziation, S. 54 (Enke, Stuttgart 1903).

[2] Vergl. Friedenthal, *Z. f. Elektroch. 10,* 114 (1904); Salm, *Z. f. Elektroch. 10,* 342 (1904); *12,* 99 (1906): *Zeitschr. f. physik. Chemie 57,* 471 (1906).

[3] Diese Methode besitzt noch den Vorteil, daß mit der $H^{\cdot}$-Konzentration gleichzeitig der für die Titration passende Indikator ermittelt wird.

Welches sind diese Indikatoren?

In der oben genannten Publikation[1] ist eine Tabelle angegeben, in der eine Klassifikation einer großen Zahl von Indikatoren auf Grund der $H^{\cdot}$-Konzentrationen, bei welchen deutliche Farbenänderungen auftreten, durchgeführt ist. Die Tabelle liefert ein übersichtliches Bild sämtlicher Farbenumwandlungen, welche diese Indikatoren erfahren können. Ein Blick auf diese Farbentabelle zeigt sofort, welche Indikatoren eine Farbenänderung bei der Konzentration 1×10^{-11} n. $H^{\cdot}$ aufweisen und somit für die Titration der Borsäure zu berücksichtigen sind. Es sind: Alkannin, Gallein, α-Naphtholbenzoin, Phenacetolin, Thymolphtalein. Unter diesen Indikatoren hat natürlich das Experiment die Entscheidung zu treffen, welcher in bezug auf Schärfe des Umschlags den Vorzug verdient.

Das Beispiel der Borsäure ist etwas ausführlich behandelt worden, um deutlich den Weg zu skizzieren, der bei der Behandlung aller hierher gehörigen Probleme einzuschlagen ist. Die Berechnung oder experimentelle Bestimmung des Hydrolysengrades ergibt uns in allen Fällen mit Hilfe der Tabelle die zur Titration geeigneten Indikatoren.

Daß auch die eigentümlichen Verhältnisse bei der Titration mehrbasischer Säuren, wie z. B. der Phosphorsäure, durch die hier entwickelte Auffassung eine plausible und befriedigende Erklärung finden, ist bereits in der oben zitierten Abhandlung[2] von dem einen von uns ausgeführt worden. Eine mehrbasische Säure — Analoges gilt natürlich für Basen — wird je nach dem zur Titration verwendeten Indikator als ein- oder mehrbasisch erscheinen; als einbasisch, wenn ein Indikator angewendet wird, der bei der $H^{\cdot}$-Konzentration der Lösung des primären Salzes die Farbe ändert, als zweibasisch mit einem Indikator, dessen Farbenumschlag bei der $H^{\cdot}$-Konzentration des sekundären Salzes erfolgt usw.

Wie die Tabelle lehrt, sind für alle in wässeriger Lösung überhaupt möglichen Reaktionsstufen Indikatoren aufgefunden worden, welche durch eine deutliche Änderung der Farbe die verschiedenen $H^{\cdot}$-Konzentrationen anzeigen. Somit sind auch alle Titrationen schwacher Basen und schwacher Säuren ausführbar. Wenn natürlich auch noch manche nicht unerhebliche praktische Schwierigkeiten von Fall zu Fall zu überwinden sind, Schwierigkeiten, welche in der Hauptsache von dem meist kontinuierlichen Farbenwechsel herrühren, der den Endpunkt der Titration nicht immer mit genügender Schärfe erkennen läßt[3], dann aber auch von der bei der Titration schwacher Elektrolyte meist notwendigen Innehaltung bestimmter Konzentrationsverhältnisse, so ist doch immerhin der bei der Behandlung eines jeden Falles einzuschlagende Weg von vornherein gegeben. Nach

[1] *Zeitschr. f. physik. Chemie* 57, 471 (1906).

[2] *Zeitschr. f. physik. Chemie* 57, 500 (1906).

[3] Diese Schwierigkeiten dürften sich in den meisten Fällen durch Benutzung passender, mit dem Indikator versetzter Vergleichsflüssigkeiten beheben lassen.

Kenntnis des Hydrolysengrades sind wir imstande, diejenigen Indikatoren anzugeben, welche allein für die jeweilige Titration in Frage kommen können.

Große praktische Vorteile würden erzielt werden, wenn es gelänge, sämtliche Zehnerpotenzen der $H^{\cdot}$-Konzentration in der Farbentabelle ausschließlich durch einfarbige Indikatoren zu charakterisieren, wie solche bereits in Paranitrophenol (farblos-gelb), Phenolphtalein (farblos-rot), Zyanin, Thymolphtalein (farblos-blau), Guajaktinktur (farblos-grüngelb), Trinitrobenzol (farblos-orange) vorliegen. Mit diesen Indikatoren sind viel schärfere Titrationen auszuführen, da die störenden Zwischenfarben und allmählichen Übergänge hier nicht auftreten können.

Die Zahl der untersuchten und in der Farbentabelle aufgeführten Indikatoren wird noch vergrößert werden müssen, um für alle vorkommenden Fälle solche Indikatoren zur Verfügung zu haben.

Das bisherige Studium der Indikatoren hatte ergeben, daß die momentanen Farbenänderungen der Indikatoren einzig und allein abhängig sind von der Konzentration an Wasserstoffionen. Ein Blick auf die Tabelle dürfte genügen, um die Richtigkeit dieser Behauptung darzutun.

Diese Erkenntnis der Abhängigkeit der Indikatorfarbe von der $H^{\cdot}$-Konzentration der Lösung hat zu wichtigen Folgerungen geführt. Wenn die $H^{\cdot}$-Konzentration die Färbung bestimmt, so ist natürlich auch umgekehrt die Indikatorfarbe ein direktes Maß der jeweiligen $H^{\cdot}$-Konzentration. Durch Vergleich der Färbung irgendeiner Lösung durch einen geeigneten Indikator mit der entsprechenden Färbung der gleichen Menge genau definierter Standardlösungen sind wir daher imstande, diese $H^{\cdot}$-Konzentration festzustellen. Wir besitzen somit in den Indikatoren ein überaus bequemes und ausgiebiges Mittel zur quantitativen Messung von $H^{\cdot}$-Konzentrationen und damit zur Messung von Affinitätsgrößen.

Mit Hilfe dieser einfachen kolorimetrischen Methode sind bereits zahlreiche Affinitätsmessungen an organischen Säuren ausgeführt worden, welche zu recht befriedigenden Resultaten geführt haben.

Zum Schlusse sei noch auf einen Punkt besonders hingewiesen. Daß die Ansicht, ein Indikator ändere seine Farbe beim geringsten Überschreiten der Neutralitätsgrenze, falsch ist, wurde oben nachgewiesen. Farbenänderungen kommen, wie die Tabelle der Farbenumschläge zeigt, in den allerverschiedensten Regionen des in wässeriger Lösung möglichen Reaktionsgebietes vor. Der Begriff „Indikator" muß demnach viel allgemeiner gefaßt werden. Von der eingangs erwähnten Definition bleibt nur der Satz gültig, daß überhaupt Farbenänderungen bei Gegenwart von Säuren oder Basen auftreten. Derartige Farbenänderungen finden aber auch bei solchen Farbstoffen statt, die man gewöhnlich nicht als Indikatoren bezeichnet, wie bei Crocein, Bittermandelölgrün, Echtrot usw.[1]

[1] Siehe Tabelle, *Zeitschr. f. physik. Chemie* 57, 500 (1906).

Daraus geht hervor, daß ein qualitativer Unterschied zwischen einem Farbstoff im eigentlichen Sinne und einem Indikator nicht besteht, sondern daß der Unterschied nur ein gradueller, ein quantitativer ist, der sich darin kundgibt, daß die zur Farbenwandlung erforderlichen $H^{\cdot}$- bezw. OH'-Konzentrationen bei den echten Farbstoffen größer sind als bei den zu den gewöhnlichen azidimetrischen und alkalimetrischen Titrationen verwendeten Indikatoren. Es handelt sich um Verbindungen, deren Struktur und damit deren Farbe durch Säuren und Basen verändert wird, aber je nach dem Grade der Beständigkeit der Verbindung bedarf es hierzu verschieden großer $H^{\cdot}$- oder OH'-Konzentrationen. Die gewöhnlichen Indikatoren, wie Lackmus, Phenolphtalein, Rosolsäure usw. sind besonders labile Verbindungen, welche zur Umwandlung in andere Modifikationen sehr geringer $H^{\cdot}$-, resp. OH'-Konzentrationen bedürfen. Gerade deshalb sind ja diese Körper als Farbstoffe in der Praxis nicht zu verwenden. Von diesen muß verlangt werden, daß Änderungen der Farbe erst bei solchen Konzentrationen an H^{+}- und OH^{-}-Jonen erfolgen, wie sie praktisch in der Regel nicht vorkommen. So zeigt Echtrot einen Farbenwechsel nur zwischen $C_{H^{\cdot}} = 2$ n. und $C_{H^{\cdot}} = 1 \times 10^{-1}$ n., während bekanntlich Alizarin, Rosolsäure, *p*-Nitrophenol usw. schon durch sehr geringe H^{+}- und OH^{-}-Konzentrationen einen Farbenumschlag erfahren. Zwischen diesen Extremen gibt es nun alle möglichen Übergangsstufen, so daß eine scharfe Grenze zwischen Farbstoffen im eigentlichen Sinne und Indikatoren nicht zu ziehen ist. Eine Theorie der Indikatoren fällt daher zusammen mit der allgemeineren Theorie der Farbstoffe.

In einer zweiten Mitteilung sollen die Farbenänderungen der Indikatoren mit Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse und der Reversibilität behandelt werden.

Aachen und Nicolassee, Februar 1907.

Zur Physiologie der menschlichen Behaarung.

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

Das menschliche Haarkleid, als Wärmedecke nur ganz lokal brauchbar durch den geringen Grad seiner Ausbildung, spielt anscheinend eine sehr geringe Rolle im Haushalte des Lebens. Man hat im Anschluß an DARWIN der Geschlechtsbehaarung die Rolle zugeschrieben, als augenfälliges Lockmittel bei der geschlechtlichen Zuchtwahl zu dienen. Die Achselhaare und Schamhaare sollen die Verdunstung des Sekrets der Schweißdrüsen, die besonders bei der poikilodermen (weißen) Rasse sehr stark ausgebildet sind, erleichtern. Sie wirken als „Duftpinsel" bei der Erzeugung sexueller Erregung durch den Geruch des andersgeschlechtlichen Menschen. EXNER macht darauf aufmerksam, daß die Achsel- und Schamhaare als Walzen dienen, um die Reibung an den behaarten Flächen zu vermindern; die nur dem Menschen eigentümliche Behaarung des Schamberges soll zur Verminderung der Hautreibung bei der menschlichen Form der Begattung dienen. Das rasche Wachstum der Haare macht sie geeignet, in den Säften kreisendes, für den Körper schädliches Material aus der Leibessubstanz zu entfernen, wie besonders JICKELI[1] betonte.

Die Sonderstellung der menschlichen Behaarung wird erst verständlich durch ein eingehendes Studium der Affenbehaarung und der Behaarung der haararmen Säugetiere. Bei Berücksichtigung aller Verhältnisse weist auch die Behaarung des Menschen so weitgehende Analogien mit der Behaarung der anthropoiden Affen auf, daß der von hervorragenden Zoologen und vom Verfasser auf Grund von vergleichenden Blutuntersuchungen verfochtene Satz: „Mensch und anthropomorphe Affen sind in eine Unterordnung innerhalb der Primaten zusammenzufassen", durch die Besonderheiten der menschlichen Behaarung nicht mehr widerlegt erscheint.

Der Mensch und die anthropoiden Affen, Orang, Gorilla und Schimpanse, besitzen als Fötus ein Wollhaarkleid. Das Wollhaarkleid der Anthropoiden ist noch nicht genauer untersucht. Der Mensch zeigt völliges Fehlen der Sinushaare, bei den anthropoiden Affen sind die Sinushaare an Augenbrauen und Lippen die ersten überhaupt auftretenden Haare, worauf besonders von FRÉDÉRIC[2] aufmerksam gemacht wurde. Nach eigenen Untersuchungen besitzen alle haartragenden Säugetiere Sinushaare

[1] Die Unvollkommenheit des Stoffwechsels im Kampf ums Dasein. (Friedländer) 1902.

[2] Untersuchungen über die Sinushaare der Affen. Stuttgart 1905.

mit Ausnahme des Menschen, dagegen besitzt Heterocephalus, ein afrikanischer Blindmoll, nur Sinushaare als bisher einziges Säugetier. Frédéric beschrieb sinusoide Haare mit starkem bindegewebigem Balg ohne Bluträume beim Orang. Verfasser fand Haare, welche man als sinusoide bezeichnen könnte, in den Augenbrauen eines Menschen. In bezug auf den mikroskopischen Bau des Haares selbst gleichen die Barthaare und stärksten Augenbrauenhaare des Menschen ganz genau den Körperhaaren der Anthropoiden. Genaue Zeichnungen von solchen Menschenhaaren und auch von manchen Affensinushaaren sind selbst bei aufmerksamster Betrachtung fast identisch. Der menschliche Fötus ist im sechsten Monat mit einem Flaumhaarpelz überzogen. Die Lippen, die Augenbindehaut. der Nabel, die innere Handfläche, die Fußsohle, ein schmaler Ring um After und Geschlechtsöffnung bleiben unter allen Umständen frei von jeder Haaranlage bei Mensch und allen anderen Primaten. Beim Menschen bleiben gegenüber den anthropoiden Affen noch die Rücken der letzten Fingerglieder sowie der äußere Teil der Rückenfläche des Fußes stets frei von jeder Haaranlage. Die Stellung der Haare im Fötalkleid ist im Beginn Einzelstellung, später treten Reihen von zwei oder drei Haaren neben Einzelhaaren auf.

Die Flaumhaarstellung des Menschen ist fast identisch mit der dauernden Haarstellung der amerikanischen Affen, namentlich der Hapaliden. Die Stellung und Richtung der menschlichen fötalen Wollhaare ist noch zu vergleichen mit der Stellung und Richtung der Wollhaare der Anthropoiden. Die Fötalhaare der Hylobatiden gleichen nicht den Wollhaaren der Anthropomorphen (Mensch und Anthropoiden), dagegen besitzen die Stummelaffen im Jugendzustande ein Wollhaarkleid, welches erst geraume Zeit nach der Geburt dem Dauerhaarkleid Platz macht.

Schon im sechsten Embryonalmonat beginnt beim Menschen der Ersatz des fötalen Wollharkleides durch das Kinderhaarkleid. Dieses ist charakterisiert durch Ausbildung von Wimpern und Augenbrauen in Einzelstellung und von reicher Kopfbehaarung in Gruppen von 2 bis 5 Haaren. Das Kinderhaarkleid des Menschen zeigt Rassendifferenzen vom ersten Beginn seines Auftretens. Das Dauerhaar des Menschen, Terminalhaar, erscheint erst zur Zeit der Pubertät an Lippen, Achselhöhlen und Schamberg, während bei den Anthropoiden bereits in den ersten Lebensjahren das Haarkleid alle Merkmale des Terminalhaares annimmt, und ein Stadium vergleichbar dem Kinderhaarkleid des Menschen nicht beobachtet worden ist. Nur auf dem Kopfe vom Orang fand Verfasser Gruppen von 2 bis 5 Haaren, ähnlich der Kopfhaarstellung des Menschen. Im übrigen weist die gesamte Behaarung der Anthropoiden wie der anderen Ostaffen starke, sinushaarähnliche Haare in Reihen von 2 bis 6 auf. Das menschliche Terminalhaar erscheint in Einzelstellung unter allmählicher Verdrängung der Flaumhaargruppen. Nur bei extrem reichlicher Be-

haarung fand Verfasser Reihenbildung des Terminalhaares ähnlich wie bei dem Anthropoidenhaar. Besonders ausgesprochen fand Verfasser die Reihenbildung von Terminalhaar bei behaarten Naevis und bei einem Fall von fellartiger Brustbehaarung bei einem 14jährigen Knaben[1].

Beim Auftreten des Terminalhaares sowohl wie des Kinderhaares findet man beim Menschen öfter eine Haarstellung, welche für den Hylobatesfötus und das Wollhaarjunge des Guereza charakteristisch ist, nämlich starke Haare in Einzelstellung, dazwischen Gruppen in Flaumhaarstellung. Diese Wollhaargruppen verschwinden bei starker Terminalhaarausbildung und machen auch beim Menschen Reihenbildung der Terminalhaare Platz wie bei anderen Primaten. Die Sonderstellung der menschlichen Terminalhaare in Einzelstellung beruht auf ihrer geringen Dichtigkeit, während bei extremer Ausbildung die Ähnlichkeit des Terminalhaarkleides des Menschen mit dem Fell der Anthropoiden auch dem Laien erkennbar wird. Die Halbaffen besitzen ein Wollhaarkleid in starken Gruppen bis zu 14 Haaren ziemlich gleichmäßig auf der gesamten Körperfläche. (Nur bei Lemuroiden genau vom Verfasser studiert.) Die Haare besitzen weder Ähnlichkeit mit Menschenhaaren noch mit Anthropoidenhaar. Nur die Wimpern, die Augenbrauen und die Sinushaare ähneln bei den meisten Säugetieren den menschlichen Haaren. Das eigentliche Fellhaar gleicht bei den Anthropoiden dem Terminalhaar des Menschen.

Geschlechtsverschiedenheiten der Behaarung sind für das fötale Wollhaarkleid nicht nachgewiesen. Das Kinderhaarkleid zeigt nach Ansicht des Verfassers ebenfalls keine Geschlechtsverschiedenheiten. Das unverschnittene Kopfhaar ist im jugendlichen Alter bei beiden Geschlechtern gleich lang, und erst wenn ein Ersatz der feineren Kopfhaare durch gröberes, terminalhaarähnliches Haar im Alter eintritt, wird das Haupthaar des Mannes kürzer als das der Frau, welche erst lange nach dem Klimakterium, oft gar nicht die Kinderhaare der Kopfhaut verliert. Die Schambergbehaarung der Frau gleicht der des Jünglings, während beim Mann eine Ausbreitung des Terminalhaares nach dem Nabel und After zu stattfindet.

Für die Terminalbehaarung der poikilodermen (weißen) Rasse ist charakteristisch das Vorkommen von spontaner, erblicher Glatzenbildung auf der Schädelhaut, welche bei der melanodermen Rasse seltener, bei der xantodermen sehr viel seltener vorkommen soll.

Unter den Anthropoiden sind der kahlköpfige Schimpanse (Anthropitheous calvus) und kahlköpfige Orangs bekannt. Wie das Terminalhaar bei den Anthropoiden frühzeitig die ganze behaarte Haut überzieht, tritt diese Glatzenbildung bei den Anthropoiden viel frühzeitiger auf als beim Menschen. Nur Mensch und anthropoide Affen zeigen physiologische

[1] Das Präparat verdankt Verfasser der Liebenswürdigkeit von Professor Kayserling in Berlin.

Kahlköpfigkeit, die bei allen anderen Säugetieren nicht bekannt ist[1]. Der Bart des Menschen ist der dichteste Teil der Terminalbehaarung bei den terminalhaarreichen Menschenrassen, während er bei haarärmeren Rassen, z. B. den Indianern, nur andeutungsweise und in viel höheren Lebensaltern auftritt. Im allgemeinen wird der Bartwuchs um so dichter, in je früheren Lebensstufen er zu sprossen begonnen hatte. Die große Mehrzahl der Primaten besitzt an der Stelle des menschlichen Bartes die vereinzelt stehenden Sinushaare. Die Bärte vom Brüllaffen, vom Satansaffen und vom Macacus Silenus entsprechen weder in bezug auf den Platz des Bartes, noch in bezug auf Haarstellung dem menschlichen Barte. Nur beim Orang besitzen einzelne Arten einen Bart, der die Stelle des Menschenbartes einnimmt. Das Filtrum der Oberlippe bleibt allerdings bei allen Orangs frei von Bart. Im Übrigen gleicht der Bart des Orang auffällig einem blonden Menschenbart. Verfasser konnte nicht ermitteln, ob der Orangbart beim Männchen stärker entwickelt ist und erst zur Zeit der Geschlechtsreife auftritt. Letzteres erscheint bei dem frühen Auftreten des Terminalhaares bei den Anthropoiden nicht recht wahrscheinlich. Auch in bezug auf den Bart steht der Orang dem Menschen näher als alle anderen Primaten. .Der Bart, wie die Ausbildung bes Terminalhaares bei den haarreichen Menschenrassen überhaupt, steht in enger Beziehung zur Hodenfunktion, ebenso wie das Fehlen der Terminalbehaarung mit Ausnahme von Achselhöhle und Schamberg bei der Frau an das Vorhandensein gut funktionierender Ovarien geknüpft ist.

Jeder Mensch besitzt Reste der Zwitteranlage in seinen Geschlechtsorganen. Die überwiegende Ausbildung der Hoden drückt den weiblichen Teil der Zwitteranlage zu anscheinender Bedeutungslosigkeit herab und umgekehrt. Bei mangelhaftem Funktionieren der maßgebenden Geschlechtsorgane erwachen die Reste der Zwitteranlage zu vermehrter innerer Sekretion. Mangelhaft funktionierende Ovarien können die Ausbreitung des Terminalhaares bei haarreichen Rassen nicht mehr verhindern. Wir hätten daher in einer Häufung des Auftretens von Viragines (haarreichen Frauen) ein Signum degenerationis zu erblicken, welches auf Häufigkeit von Eierstockentartung hinweist.

Das Auftreten von reichem Terminalhaar scheint beim Menschen geknüpft an einen gewissen Abschluß des Zentralnervensystems. Die Frau bringt in ihrem Kinderhaarkleid die Eigenart des Menschen, das lebenslange Gehirnwachstum zum reinsten Ausdruck, während nach Verlust der Jugendlichkeit die Lebensbahn des Mannes mehr parallel zu der der Anthropoiden verläuft; nicht bloß in bezug auf Behaarung. Während die Geschlechtstätigkeit des Mannes den Verlust der Jugendlichkeit begünstigt (den Abschluß des Gehirnwachstums), verhindert die gesunde

[1] Der „kahlköpfige" Cothurus calvus ist nicht kahl.

Ovarialfunktion der Frau den Verlust der Jugendlichkeit und den Abschluß des Gehirnwachstums. Der Mann behält nach frühzeitiger Kastration die Behaarung des Kindes, während die Frau nach Kastration häufig die Männerbehaarung (Terminalhaarreichtum) erwirbt[1].

Die Terminalbehaarung des Menschen führt im hohen Alter auch zur Veränderung des Haarcharakters auf der Kopfhaut (Kinderhaar in Gruppenstellung). Das Ergrauen der Haare findet in der Weise statt, daß die dichtesten und stärksten der Kopfhaare (ebenso bei den Terminalhaaren) pigmenthaltig hervorwachsen, aber allmählich durch Lufteintritt meist in ihrer ganzen Länge grau werden.

Der Ersatz der ergrauten Haare findet durch starke Haare statt, welche bereits pigmentarm hervorwachsen und durch Luftgehalt weiß erscheinen. Die Gruppen der weißen Haare auf der Kopfhaut sind meist viel spärlicher, das Haar bedeutend terminalhaarähnlicher als das pigmentierte Kinderhaar, wie an sorgfältigen Abbildungen gezeigt werden kann.

Wie das fötale Haarkleid einheitlich den größten Teil der menschlichen Oberfläche überzieht, kehrt auch im höchsten Alter das Haarkleid des Menschen, wenigstens in den haarreichsten Rassen, durch die Ausbreitung des Terminalhaares auf der ganzen behaarten Haut zur Einheitlichkeit zurück.

Die Anthropoiden legen ihr Terminalhaarkleid bereits vor der Geburt an, die Mehrzahl der Affenarten unterdrückt das Wollhaarkleid vollständig.

Die Anthropoiden und Hapaliden zeigen Wollhaar im Gesicht, die Stummelaffen nur im Wollhaarkleid. Beim Orang macht auch im Gesicht das Wollhaar nach der Geburt dem Terminalhaar Platz.

Die Haararmut des Menschen wird verständlich bei Berücksichtigung der anderen haararmen Säugetiere. Die Anthropoiden zeigen den Pelztieren gegenüber spärliche Körperbehaarung, welche an vielen Stellen die Haut durchschimmern läßt und das Gesicht, beim Gorilla fast die ganze Vorderbrust, von weitem nackt erscheinen läßt. Domestikation kommt hier nicht in Frage. Bei den Schweinen beobachten wir ebenfalls haararme und haarreiche Wildschweinarten in demselben Klima und anscheinend denselben Lebensbedingungen. Der von weitem nackt erscheinende Babirussa lebt neben dem haarreichen Wildschwein. Beim Babirussa kommt wie bei Menschen nicht die geringe Zahl der Haare, sondern die Kleinheit der Einzelhaare für die Haararmut in Betracht. Unsere haararmen Hausschweinarten stammen aller Wahrscheinlichkeit nach von reich behaarten Wildschweinen und verdanken wie der Mensch der Domestikation (warme Lagerstatt, überschüssige Ernährung) ihre augenblickliche Haararmut. Die Stellung der Schweineborsten, die Unterdrückung des Unterhaares

[1] Die Entartung der Frau ins Männliche bei mangelhafter Ovarialfunktion zeigt sich zwar am auffälligsten bei der Behaarung, doch verwischen sich dabei in gleicher Weise die anderen sekundären und tertiären Geschlechtsunterschiede.

der Wildschweine, erinnern lebhaft an die Befunde bei überreicher Terminalbehaarung des Menschen.

Während die von Natur haararmen Tiere, wie Elefant und Rhinozeros, welche ebenfalls wahrscheinlich reich behaarte Vorfahren besessen haben, in der Jugend größeren Haarreichtum besitzen und im Alter durch Schwund des Haarkleides die Haararmut als progressive Eigenschaft erkennen lassen, unterscheidet sich die wahrscheinlich durch Domestikation erworbene Haararmut von Mensch und Hausschwein durch Ausbildung stärkerer Behaarung im Alter sehr augenfällig von der natürlichen Haararmut. Durch Leben in der Freiheit sollen Hausschweine nach wenigen Generationen wieder das Haarkleid des Wildschweines erwerben[1]. Auch beim Kulturmenschen üben die Lebensumstände einen wahrnehmbaren Einfluß auf die Dichte der Behaarung aus, und es erscheint ein Stärkerwerden der Terminalbehaarung bei haarreichen Rassen bei Fortfall der Bekleidung auch für den Menschen nicht ausgeschlossen[2]. So unmöglich es ist, etwas Sicheres über die Behaarung des Urmenschen auszusagen, so ist es doch wahrscheinlich, daß früher bedeutend terminalhaarreichere Menschenrassen auf der Erde die herrschenden waren. Die Überaugenwülste des Homo neanderthalensis weisen förmlich auf starke Augenbrauenbärte hin, da auch heute starke knöcherne Überaugenwülste meist mit Augenbrauenbärten verbunden vorkommen. In der Gegenwart ist ebenfalls die haarreichste (terminalhaarreichste) Menschenrasse, die poikiloderme (weiße) Rasse, noch augenblicklich die herrschende.

Das erste Auftreten von Terminalhaar in Achselhöhle und Schamberg beim Menschen zur Zeit der Pubertät ist von alten Zeiten her mit dem nur dem Menschen zukommenden Schamgefühl in Verbindung gebracht worden. Bei allen Säugetieren sind diese Stellen eher haarärmer als ihre Umgebung und nur beim Menschen haarreicher.

Bei vielen Affenarten, namentlich den Pavianen, bildet die Geschlechtsgegend mit ihren völlig haarlosen, lebhaft gefärbten Gesäßschwielen den stärksten Gegensatz zur Fellbehaarung des übrigen Körpers.

Eine Erklärung für das erste Auftreten der Terminalbehaarung in der Achselhöhle und vor allem am Schamberg bietet die mit Erwerbung des Schamgefühles eingetretene Reflexumkehr. Bei sexueller Erregung tritt bei den Tieren, namentlich bei den Pavianen, Gefäßerweiterung in der Umgegend der äußeren Geschlechtsorgane auf, beim Menschen dokumentiert sich das Schamgefühl im Erblassen (Gefäßverengerung) der Schamgegend. Die Terminalbehaarung des Menschen bietet förmlich ein Negativ zu der

[1] Diese Behauptung ist nachzuprüfen.

[2] Die nackt lebenden Feuerländer zeichnen sich allerdings durch besondere Haararmut aus, doch könnte die Gleichmäßigkeit des immerfeuchten Klimas ihren Anteil daran haben.

Behaarung der Menschenaffen, indem die beim Gorilla haararme Brust, Achselhöhle und Schamgegend beim Mann durch Brustbehaarung, Achselbehaarung und Schambergbehaarung ausgezeichnet sind. Zugleich mag darauf hingewiesen werden, daß beim aufrechten Gang gerade diejenigen Teile exponiert werden, welche beim Gang auf 4 Gliedmaßen den größten Wärmeschutz genießen.

Trotz aller Verschiedenheiten in der Behaarung läßt ein genauer Vergleich der Behaarung der Anthropoiden mit der Behaarung des Menschen die grundlegende Ähnlichkeit der menschlichen Terminalbehaarung mit der Gesamtbehaarung der Anthropoiden scharf hervortreten. Die Unterschiede der Behaarung können nach obigen Untersuchungen die Einordnung des Menschen in die Ordnung Primates, Unterordnung Anthropomorphae, nicht aufheben, die durch die vergleichende Blutuntersuchung geboten erscheint.

Welche Gewebebestandteile in entzündetem Gewebe täuschen Silberspirochäten vor?

Von Dr. HANS FRIEDENTHAL in Berlin.

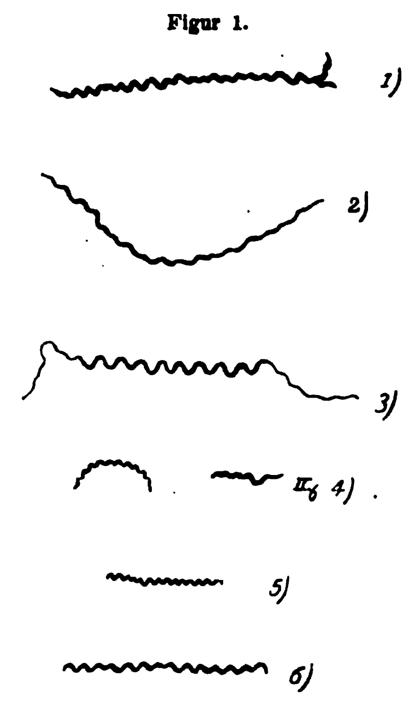
In einer früheren Arbeit „Über Spirochätenbefunde bei Karzinom und bei Syphilis“ zeigte Verfasser, daß im Karzinom durch Versilberung und Metallimprägnierung Niederschläge in Spiralform sich niederschlagen lassen bei Abwesenheit jedes Parasiten. In zwei der neuesten Veröffentlichungen in der „Ätiologie der Syphilis“ von HOFFMANN und in der Monographie von NEISSER: „Die experimentelle Syphilisforschung“ (beide aus dem Jahre 1906) wird trotz mehrfacher Warnung in der Jahresliteratur vor der Unsicherheit der Silberimprägnierungsmethoden, den Silberspirochäten eine so große Rolle für die Erkennung der Syphilis zugesprochen, daß es lohnend erschien, an Originalpräparaten zu studieren, welche Gewebsbestandteile spiralförmige Gebilde von der Größenordnung der Zahnspirochäten oder der Spirochaeta pallida erkennen lassen. HOFFMANN zeigte am 13. September in Bern gelegentlich der Versammlung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und auf der 78. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Stuttgart am 18. September 1906 unter fünfzehn demonstrierten Präparaten nur ein einziges mit GIEMSA gefärbtes Spirochätenpräparat[1]. Alle anderen Präparate enthielten nur versilberte Spiralbildungen, welche von den Verfertigern der Präparate LEVADITI, WOLTERS, GÉZARY, BEITZKE, SCHNEIDER, BERTARELLI und anderen für versilberte Spirochäten, und zwar für versilberte Spirochaetae pallidae gehalten worden waren und von HOFFMANN als solche demonstriert worden sind. Auch NEISSER behauptet in seiner oben zitierten Arbeit, Seite 9, daß BERTARELLI in der mit Syphilis geimpften Kaninchenkornea Myriaden von Spirochäten gefunden habe, die alle Merkmale der Spirochaeta pallida besaßen. Erst durch den Befund dieser Silberspiralen hält NEISSER den Beweis für die Verimpfbarkeit der Syphilis auf Kaninchen für erbracht, während er den Experimenten von WALTER SCHULZE und SIEGEL, welche vom geimpften Kaninchen auf den Affen mit Erfolg weiterimpfen konnten, keinerlei Bedeutung zumißt. Zur Illustrierung der Behauptung von NEISSER und HOFFMANN, daß die sogenannten Silberspirochäten ununterscheidbar ähnlich seien der von SCHAUDINN gefundenen Spirochaeta pallida, habe ich in Figur 1, Nr. 3, in Vergrößerung 1 : 2250 die SCHAUDINNsche Spirochaeta pallida zeichnen

---

[1] Siehe HOFFMANN, l. c. S. 46.

lassen neben die sogenannten Silberspirochäten von GIERKE, Figur 1, Nr. 4, von BERTARELLI, Nr. 6, und neben eine Silberspirale Nr. 1 aus der entzündeten Kornea eines mit Straßenschmutz geimpften Kaninchens.

Figur 1.



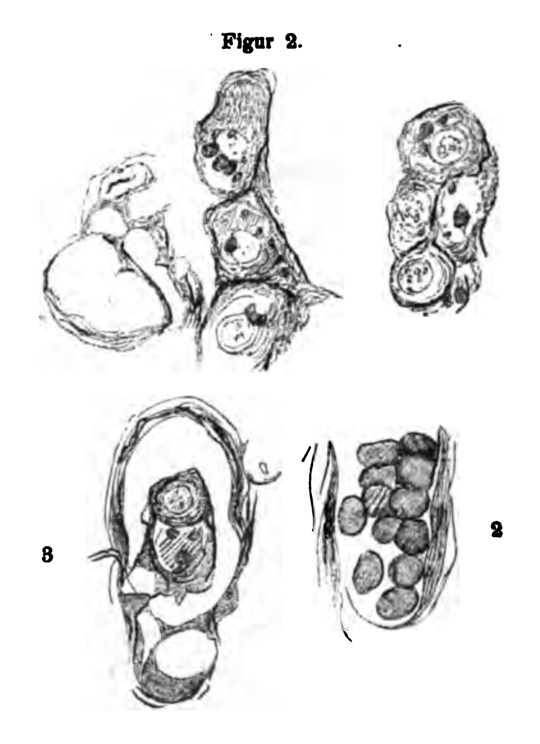
Die Abbildungen sind dem oben zitierten Werk von HOFFMANN entnommen, mit Ausnahme von Nr. 1, Nr. 2 und Nr. 6, und auf gleiche Vergrößerung, 1 : 2250, gebracht worden.

Die Ähnlichkeit von Nr. 1 und Nr. 6 springt sofort in die Augen. Nr. 1 stellt eine Silberspirale eines nichtsyphilitischen Kaninchenauges dar, Nr. 6 angebliche Spirochaeta pallida von BERTARELLI aus dem Periost bei Knochensyphilis. Ich glaube, daß niemand, der die Abbildungen Figur 1, Nr. 3, 4 und 5 vorurteilslos betrachtet, der NEISSERschen Behauptung zustimmen wird, daß diese Silberspiralen alle Merkmale der Spirochaeta pallida von SCHAUDINN (Nr. 3) besäßen. Richtiger wird man wohl nach diesen von HOFFMANN gegebenen Abbildungen behaupten müssen, daß außer der Spiralform **alle** Kennzeichen fehlen, welche für die Spirochaeta pallida charakteristisch sein sollen. Es fehlen die Geißeln, die charakterische Länge und vor allem die Windungstiefe, auf welche von P. MÜHLENS und M. HARTMANN in ihrer Arbeit „Über Bacillus fusiformis und Spirochaeta dentium" so großes Gewicht gelegt wird. *Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.* LV. S. 81.

Die in Nr. 2 abgebildete Zahnspirochäte aus Reinkultur zeigt viel mehr Ähnlichkeit mit der Spirochaeta pallida als die Silberspiralen

LEVADITIS und BERTARELLIS. LEVADITI fragt in einer in der *Berliner klinischen Wochenschrift* 1906 veröffentlichten Arbeit, welche Zellbestandteile denn, wo Nerven fehlen, wie im Innern der Gefäße, Spirochäten vortäuschen könnten? In einem Originalpräparat von LEVADITI, das angeblich Myriaden von Spirochaetae pallidae enthalten sollte, konnte ich auch nicht eine einzige Silberspirale von der Form der GIEMSA-Spirochäte entdecken. In Figur 2 sind in Vergrößerung 1 : 1000 die charakteristischsten Spiralbildungen aus der von LEVADITI selbst versilberten Feuersteinleber eines syphilitischen Embryos nach ZEISS Apochromat

Figur 2.

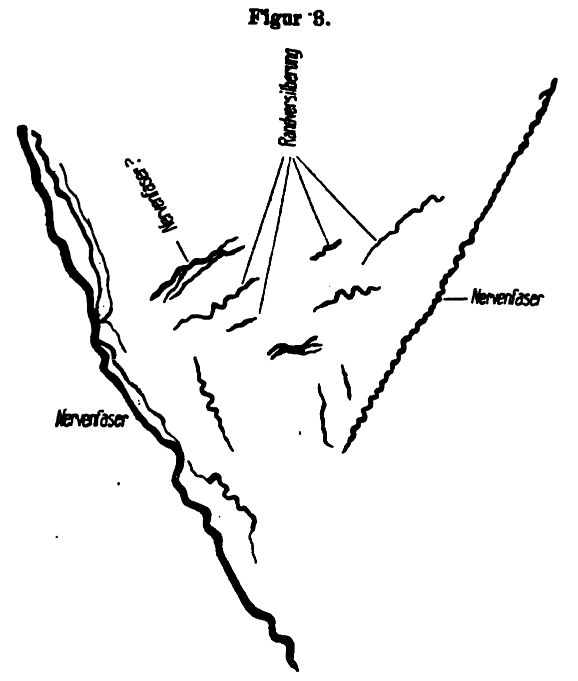


2 mm, Ocular 7, wiedergegeben. Bei schwacher Vergrößerung scheinen allerdings Milliarden von Spirochäten in der Leber dargestellt.

Bei genauerer Betrachtung sieht man, wie die getreue Abbildung beweist, daß tiefgewundene Spiralen ähnlich der Spirochaeta pallida gar nicht vorhanden sind, sondern daß alle Lücken im Präparat einen Randstreifen in Spiralform aufweisen, der auch doppelt oder dreifach vorhanden sein kann, wie in Figur 2, Nr. 3. Am leichtesten ist die Ränderversilberung, welche Spirochätenform vortäuscht, an diesem LEVADITI-Präparat an den roten Blutkörperchen zu erkennen. Die Phantasie der Anhänger der „Silberspirochäte" hat aus diesen Randreifen Spirochaetae pallidae gemacht, welche den roten Blutkörperchen den Sauerstoff entziehen, um dann in das Gewebe zurückzukehren. In Figur 2 zeigt besonders Nr. 1 und Nr. 3

sehr charakteristisch die Randversilberung aller Gewebslücken. Liegen die gefalteten Ränder in verschiedenen Ebenen des Präparates, so täuschen die Silberränder in Längsspaltung begriffene Spirochäten vor. Die Unterscheidung zwischen versilberten, marklosen Nervenfasern und Nervennetzen und zwischen versilberten Rändern und Falten im Präparat ist öfters ganz unmöglich. Es genügt ja aber auch zur Ablehnung der „Silberspirochäten", daß diese Spiralbildungen keine Ähnlichkeit mit der Spirochaeta pallida besitzen. Wo in dem Originalpräparat von Levaditi die Myriaden von Spirochaeta pallida sein sollen, kann Verfasser nicht einsehen. Es

Figur 8.



ist diese Behauptung nur verständlich, wenn von Neisser, Hoffmann und Levaditi jede etwas gewundene Ränderversilberung als Spirochaeta pallida angesehen wird, trotzdem sie bei gleicher Größe gezeichnet weder Geißeln noch Aussehen der Spirochaeta pallida besitzen. Neisser behauptet nun, daß die durch Versilberung darstellbaren Spirochäten in adäquater Menge sich in Giemsa-Präparaten finden sollen. Bisher ist noch keine Abbildung einer Lebersyphilis veröffentlicht, welche Myriaden von Giemsa-Spirochäten von der Form der Spirochaeta pallida erkennen läßt. Verfasser hält diese Behauptung Neissers für den Tatsachen nicht entsprechend. Wer dem Verfasser darin beistimmt, daß Myriaden von Spirochaetae pallidae sich nirgends finden, könnte immer noch geneigt sein, aus versilberten Spiralbildungen sich die einer versilberten Spirochäte ähnlichsten herauszusuchen und zu behaupten, daß zwischen den Rand- und Nervenversilberungen sich doch versilberte Exemplare der Spiro-

chaeta pallida befänden. Um zu zeigen, wie unsicher ein solches Heraussuchen spiraliger Silberfäden wäre, gibt Verfasser in Figur 3 eine Zeichnung von versilberten Zellgrenzen und Nervenfasern aus nicht syphilitischer Kornea. Figur 4 gibt die Zeichnung von Spiralen aus einem Mammakarzinom. Der Anblick solcher Bilder aus entzündeten, aber nichtsyphilitischen Organen belehrt ohne weiteres über den Ursprung der Irrtümer der Anhänger der „Silberspirochäte". Wir sehen hier in einer versilberten, spiraligen Nervenfaser das getreue Abbild der angeblichen Spirochäten mit 40—80 Windungen. Versilberte Lückenränder zeigen genau das Bild der von Hoffmann als Spirochaetae pallidae bezeichneten


Figur 4.



Silberspiralen, ebensowenig zeigen die Karzinomspiralen Unterschiede von Spiralen bei Syphilis. Wenn die Kontrollpräparate den Autoren bisher stets negative Ergebnisse geliefert haben, so liegt der Umstand wohl in der besseren Versilberung entzündeter Teile, und es mag sein, daß die syphilitische Erkrankung für die Versilberung aller möglichen Zellbestandteile besonders günstig ist. Die Silberspirochäten beginnen jetzt in der Literatur dieselbe Rolle zu spielen, wie vor wenigen Jahren die N-Strahlen, von deren angeblichem Vorhandensein sich mehrere Physiker und Physiologen überzeugt haben wollten, und mit Hilfe deren die wunderbarsten Aufschlüsse in der Biologie erzielbar sein sollten.

Gerade weil bisher die Züchtung des Syphiliserregers und der Spirochaeta pallida noch nicht gelungen ist, und wir daher auf indirekte Beweise angewiesen sind, wird die Syphilisforschung erst nach Aufgabe der

Versilberungsmethode wieder exakten Boden unter den Füßen gewonnen haben. Wenn typische GIEMSA-Spirochäten in derselben Weise wie jetzt die Silberspirochäten bei allen syphilitischen Erkrankungen gefunden werden könnten, dann würde, aber erst dann, auch ohne Reinkulturen kein Unbefangener daran zweifeln, daß die Spirochaeta pallida der Syphiliserreger wäre. Werden aber, wie es nötig ist, alle Befunde von Silberspirochäten als nichtig erachtet, so bleiben nur sehr wenige Fälle von Spirochätenbefunden in nichtulzerierten erkrankten Organen übrig. Immerhin erscheint es schon nach den wenigen bisherigen positiven Befunden dem Verfasser eine dankenswerte Aufgabe, mit Ausschluß der Silbermethoden zu prüfen, ob konstant Spirochaeta pallida bei jeder Form der Syphilis sich finden läßt. Es wäre jedoch nötig, die negativen Befunde, die bei Ausschluß der Silbermethoden wohl immer zahlreicher würden, mit zu berücksichtigen.

Über die Spezifizität der Verwandtschaftsreaktion der Pflanzen.

Von WERNER MAGNUS und HANS FRIEDENTHAL.

Sonderabdruck aus den Berichten der Deutschen Botanischen Gesellschaft.
Jahrgang 1907, Band XXV, Heft 5.
Eingegangen am 21. Mai 1907.

In einer früheren Mitteilung[1] wurde gezeigt, daß Preßsäfte von Pilzen, die in die Blutbahn von Kaninchen eingeführt wurden, das Blutserum nach einiger Zeit so veränderten, daß es nach Zusatz geringer Mengen des zur Vorbehandlung dienenden Saftes Niederschläge (Präzipitine) erzeugte. Aus den Erfahrungen bei der Vorbehandlung der Kaninchen mit Sera anderer Tierarten und mit einigen tierischen eiweißartigen Stoffen hatten wir geschlossen, daß, falls das Serum eines mit Pflanzenpreßsaft vorbehandelten Tieres mit dem Preßsaft einer anderen Pflanze gleichfalls Präzipitine bilde, diese Tatsache einen Rückschluß auf ihre natürliche Verwandtschaft gestatte. So wurde aus unseren Versuchen mit dem Preßsaft der Hefe, Trüffel und Champignon gefolgert, daß Hefe mit Trüffel näher verwandt als beide mit Champignon seien.

Es war aber schon in unserer ersten Mitteilung nicht unerwähnt geblieben, daß KOWARSKI[2] aus Immunisierungsversuchen an Kaninchen mit Albumosen höherer Pflanzen geschlossen hatte, daß pflanzliche Eiweißkörper wahrscheinlich nicht so verschieden seien als tierische, da er z. B. mit dem Serum von mit Weizenalbumose behandelten Kaninchen auch eine, allerdings schwache, Präzipitinreaktion mit Erbsenalbumose erhielt. Mit dem Serum des verwandtschaftlich jedenfalls unverhältnismäßig näherstehenden Hafers hatte er dagegen keine Reaktion erhalten. Wären diese Beobachtungen richtig, so müßte man der Beweiskraft der Verwandtschaftsreaktion bei Pflanzen das größte Mißtrauen entgegenbringen, und sie, zumal für die höheren Pflanzen, als nicht verwertbar erachten. — Ehe daher der Ausarbeitung der verwandtschaftlichen Beziehungen einer speziellen Pflanzengruppe nähergetreten werden konnte, galt es nachzuprüfen, ob wirklich zwischen systematisch augenscheinlich so entfernt stehenden Pflanzen wie Weizen und Erbse die Präzipitinreaktion positiv ausfiele, weiterhin überhaupt für verschiedene Pflanzenformen, zumal für höhere Pflanzen, den Geltungsbereich der Reaktion zu stammesgeschichtlich voraussichtlich näher oder entfernter stehenden Formen zu ermitteln. — KOWARSKI hatte die Weizenalbumoselösung so gewonnen, daß er Weizen-

[1] WERNER MAGNUS und HANS FRIEDENTHAL: Ein experimenteller Nachweis natürlicher Verwandtschaft bei Pflanzen. *Diese Berichte.* XXIV. S. 601 ff. 1906.

[2] KOWARSKI: Über den Nachweis pflanzlichen Eiweißes auf biologischem Wege. *Deutsch. med. Wochenschrift.* XXVII. S. 442. 1901.

mehl mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %) behandelte, die erhaltene Albuminlösung auf dem Wasserbade auf 64—70° erhitzte und klar filtrierte. Das Filtrat ergab deutliche Albumosenreaktion.

Für die Zuverlässigkeit der Präzipitinreaktion zum Nachweis natürlicher Verwandtschaft erschien es uns notwendig, möglichst alle eiweißartigen Stoffe der Pflanze in Wirksamkeit treten zu lassen. So behandelten wir das — um eine etwaige Beimengung fremder Stoffe zu vermeiden — aus Samen selbstgemahlene Mehl von Weizen und Erbse mit physiologischer Kochsalzlösung, um alle diejenigen Stoffe zu extrahieren, die überhaupt in der der Lösung isotonischen Serumflüssigkeit lösbar sein könnten. Die zur Anstellung der Reaktion dienenden Samenextrakte wurden, um jede Spur von vorhandener Trübung, die leicht die Quelle von Täuschungen hätte sein können, zu entfernen, in der Saugflasche unter Druck durch Reichel'sche Tonfilter filtriert, wodurch sie wasserklar erhalten wurden. Dann wurden sie wieder mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Während der Weizenextrakt klar blieb, trübte sich der Erbsenextrakt. Es wurde so lange verdünnt und wieder filtriert, bis keine Fällung beim Zusatz von Kochsalzlösung mehr eintrat. — Der Eiweißgehalt des Weizenextraktes betrug, geschätzt nach dem Albuminimeter nach Esbach, 0,06—0,1 %, der zur Injektion dienende Erbsenextrakt enthielt 0,7 % Eiweiß, während der zur Reaktion dienende auf das Zehnfache verdünnt war. — Die Injektionsflüssigkeiten wurden mit Soda schwach alkalisch gemacht.

Die Untersuchung der Sera des in der folgenden Tabelle registrierten Versuches mit Weizen- und Erbsentier geschah gleichzeitig. Die Sera hatten sich aus dem in erwärmten Zylindern aufgefangenen Blut im Eisschrank nach acht Stunden klar abgesetzt. Sie wurden durch Reichel'sche Tonfilter filtriert, um jede Spur einer durch suspendierte Blutkörperchen etwa vorhandenen Trübung zu vermeiden. Sie waren danach wasserklar.

	Weizentier	Erbsentier	
Anfangsgewicht	3000 g	2500 g	0,02 Erbsenextrakt resp. Weizenextrakt in 2 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung = wasserklar
Gewicht bei Blutentnahme	2000 g[1]	2400 g	
Zeit der Behandlung	60 Tage	22 Tage	
Summe des injizierten Extrakts	210 ccm	50 ccm	
Anzahl der Injektionen	sechsmal	zweimal	
2 ccm Antiserum + 0,02 Weizenextrakt	sehr dichte Trübung	wasserklar	
2 ccm Antiserum + 0,02 Erbsenextrakt	wasserklar	sehr dichte Trübung	

[1] Dem Weizentier war schon am 21. Tage der Behandlung reichlich Blut entnommen worden.

Pflanze	Injektionsflüssigkeiten (zumeist mit Soda alkalisch gemacht)	Eiweißgehalt in Prozenten, geschätzt nach Esbachs Albuminimeter	Summe des injizierten Saftes in ccm	Anzahl der Injektionen	Dauer der Behandlung in Tagen	Starke Präzipitinreaktion mit Injektionsflüssigkeit	Deutliche, sichere Präzipitinreaktion mit Säften von	Keine Präzipitinreaktion mehr mit Säften von
Ustilago Jensenii	Preßsaft nach Buchner[1]	0,05	20	2	18	ja	—	Champignon, Hefe
Mucor racemosus	Zerrieben in 1%iger NaCl-Lösung	0,07	55	5	40	ja	—	Hefe, Ustilago Jensenii
Cocos nucifera	Endospermflüssigkeit (Kokosmilch)	0,05	300	8	77	ja	—	Sauromatum spec.
Sauromatum spec.	Preßsaft der Knolle	0,1	70	4	34	ja	—	Zantedeschia aethiopica
Zea Mays (Mais)	Gemahlener Samen in 0,9%iger NaCl-Lösung extrahiert	0,25	78	3	28	ja	Euchlaena mexicana (Teosinte)	Oryza sativa (Reis)
Oryza sativa (Reis)	desgl.	0,07	88	8	28	ja	—	Lygeum Spartum (Esparto)
*Panicum italicum var. germanicum (Kolbenhirse)	desgl.	0,1	78	2	20	ja	Pennisetum spicatum (Negerhirse)	Triticum sativum (Weizen)
Triticum sativum (Weizen)	desgl.	0,1	285	6	72	ja	Secale cereale (Roggen) Hordeum sativum (Gerste) Elymus arenarius	Lolium perenne (Englisches Raygras) Avena sativa (Hafer)
Avena sativa (Hafer)	desgl.	0,08	85	5	86	ja	Arrhenatherum elatius (Französ. Raygras) Holcus lanatus	Triticum sativum (Weizen)
Pisum sativum (Erbse)	desgl.	0,75	50	2	22	ja	Vicia sativa (Futterwicke)	Lupinus luteus (Lupine)

[1] Auch dieses Mal haben wir Herrn Prof. E. Buchner zu danken für die freundliche Erlaubnis, die Presse seines Instituts benutzen zu dürfen.

Der Versuch zeigt mit voller Schärfe, einmal, daß auch für höhere Pflanzen die Präzipitinreaktion eintritt, und zweitens, daß sie jedenfalls für systematisch so fernstehende Formen wie Weizen und Erbsen selbst nach relativ langer und intensiver Behandlung spezifisch ist.

Um die Präzipitinreaktion für systematische Zwecke bei höheren Pflanzen verwerten zu können, würde eine Spezifizität in so weiten Grenzen wie Weizen und Erbsen naturgemäß nur selten von Wert sein. Wir untersuchten daher an einer Reihe von Beispielen, bei welchen voraussichtlich verwandtschaftlich nahestehenden Pflanzen die Präzipitinreaktion auch nicht spurenweise mehr eintritt.

Aus den in vorstehender Tabelle dargestellten Versuchen, bei denen nur absolut sichere Fälle sowohl hinsichtlich des Auftretens, als des Ausbleibens der Präzipitine berücksichtigt wurden, darf wohl mit Sicherheit geschlossen werden, daß die Spezifizität der Präzipitinreaktion unter Umständen eine sehr weitgehende ist. Da anfänglich eine solche Spezifizität nicht erwartet wurde, und darum nur relativ weitstehende Formen geprüft wurden, bewegt sie sich voraussichtlich in vielen Fällen in noch engeren Grenzen. — Es kann jedenfalls nicht davon die Rede sein, daß pflanzliche Eiweißstoffe weniger spezifisch reagieren wie tierische.[1] Eher ist das Gegenteil der Fall und es wäre nicht unmöglich, daß sich hieraus öfters gewisse Schwierigkeiten für die praktische Anwendung zu systematischen Zwecken ergeben werden. Doch auch sie sind nicht als allzu schwerwiegend zu betrachten, da die Spezifizität der Präzipitinreaktion durch mancherlei in der Serumtherapie ausgebildete Methoden, wie etwa durch die der „Komplementablenkung“ abschwächbar ist. — Die Hauptschwierigkeit bei der Verwandtschaftsreaktion der Pflanzen gegenüber der der Tiere scheint vielmehr darin zu liegen, daß in jedem einzelnen Falle der zur Serumbehandlung dienende Pflanzensaft verschieden herzustellen und erst auf seine Eigenschaften zu prüfen ist, während bei höheren Tieren im Blut oder der Blutflüssigkeit ein mehr oder weniger gleichartiges Impfmaterial vorliegt. — Um eine einigermaßen für die Präzipitinbildung vergleichbare Pflanzenlösung zu erhalten, und zugleich um stets die zu prüfenden Pflanzen vorrätig zu haben, wurde letzthin so vorgegangen, daß die Säfte möglichst schnell auf Fließpapier eingetrocknet und dieses unter Chlorkalzium in dunklen Flaschen aufbewahrt wurde. Zur Anstellung der Reaktion werden Stücke eines solchen Fließpapiers etwa eine Viertelstunde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und der Extrakt klar filtriert. Soweit wir bisher bei der relativ kurzen Aufbewahrungszeit sehen konnten, tritt keine Vernichtung der Wirkung durch diese Behandlung ein. — Niemals

[1] Zur Ergänzung der früher angeführten Phytopräzipitine mag darauf hingewiesen werden, daß nach CITRON: Über das Verhalten der Favus- und Trichophytenpilze im Organismus, *Zeitschrift f. Hygiene und Infektionskrankheiten*, Bd. 49, S. 120ff., 1905, alle favusartigen Pilze gleichartige Präzipitine ergeben.

sollte aber bei Anstellung von Verwandtschaftsreaktionen mit Pflanzen die Kontrolle mit Normalserum und mit physiologischer Kochsalzlösung außer acht gelassen werden, ebenso wie die Filtration durch Tonkerzen, statt deren in vielen Fällen auch sehr dichte Papierfilter, z. B. No. 602 hart und extra hart von SCHLEICHER und SCHÜLL, verwendet werden können, zur Erreichung absolut klarer Flüssigkeiten. Statt des Serums eines Normaltieres wird in der Praxis, wie es auch zumeist von uns geschah, vorteilhaft das Serum eines Tieres verwendet werden, das mit einer systematisch sehr entfernt stehenden Pflanze behandelt ist; auf diese Weise können zwei Versuchsreihen zu gleicher Zeit angestellt werden.

Die Verwandtschaftsreaktion für systematische Zwecke sind wir im Begriff für die natürliche Gruppierung der Gramineenabteilungen im speziellen auszuarbeiten.

Die Spezifizität der Reaktion dürfte aber auch für eine Reihe praktischer Fragen nicht bedeutungslos sein, wo es sich um die Unterscheidung pflanzlicher Produkte handelt. — Die jetzt häufig vorkommende Vermengung des Weizenmehls mit Kastormehl (Mehl von Vitia Faba), das in kleineren Mengen mikroskopisch nicht nachweisbar ist[1], läßt sich, wie sich schon aus den oben angeführten Erbsen-Weizenversuchen ergibt, und wie an anderer Stelle mit ausführlicherer Angabe der zu verwendenden Methoden geschildert werden soll, durch die Präzipitinmethode mit Sicherheit feststellen. Das gleiche gilt höchstwahrscheinlich für die in Amerika vielfach geübte Vermengung mit Maismehl und vermutlich auch durch volumetrische Messung der auszentrifugierten Präzipitinniederschläge in graduierten Kapillarröhren[2] für die mit Gerstenmehl; ähnliches gilt für die Verunreinigungen des Roggenmehles.

Privatlaboratorium von HANS FRIEDENTHAL, Nicolassee bei Berlin und Botanisches Institut der Kgl. landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin.

[1] Wir verdanken diese Angaben Herrn Dr. BUCHWALD, Abteilungsvorsteher des Instituts für Getreideverwertung.

[2] Nach HAMBURGER: Zur Untersuchung der qualitativen Verhältnisse bei der Präzipitinreaktion. *Folia haematologica* II, S. 539. 1905. Wir erhielten im Serum der Weizentiere mit Weizenmehl 24, mit Roggenmehl 11, mit Gerstensaft 4 Teilstriche der Röhre Niederschlagsmengen, doch verfügten wir nur über eine relativ geringe Zentrifugalkraft.

Über Fixationsgemische mit Trichloressigsäure und Uranylazetat.

Von Dr. Hans Friedenthal in Berlin.

(Aus den Sitzungsberichten der Gesellschaft Naturforschender Freunde, Nr. 7, Jahrgang 1904.)

Die Frage nach dem besten Fixationsmittel wurde bisher gewöhnlich dahin beantwortet, daß für verschiedene Objekte verschiedene Fixationsgemische sich am besten bewährt hätten. Für embryonale Gewebe finden noch heute so primitive Fixationsmittel wie Salpetersäure oder die Pikrinsäuregemische Anwendung, für Kernteilungsbilder kämpfen Flemmingsche Lösung und Herrmannsche Lösung um den Vorrang. Für das Zentral nervensystem sind die Gemische mit Kalium bichromicum und Formalin in vielen Fällen spezifischer Eigenschaften dieser Fällungsmittel wegen gar nicht zu entbehren. Der Arbeitstisch eines Histologen zeigt gewöhnlich eine große Zahl von Fixationsgemischen, um für jeden vorkommenden Fall gerüstet zu sein.

Fixation bedeutet Überführung der Gewebsbestandteile aus dem gelösten oder halbgelösten Zustand in den festen Zustand nebst Erhaltung der bereits in festem Zustand befindlichen Zellteile. Bei der Gleichartigkeit der chemischen Zusammensetzung aller Lebewesen scheint die Auffindung eines Universalfixationsmittels nicht unmöglich. Eingehende Untersuchungen von Tellyesniczky und Wasielewsky haben ergeben, daß sich pflanzliche und tierische Zellen und Gewebe den Fixierungsflüssigkeiten gegenüber gleichartig verhalten.

Die Verschiedenartigkeit der molekularen Konzentration der Gewebssäfte und Zellsäfte bedingt nur schwach fällenden Fixiergemischen (schlechten Fixationsmitteln) gegenüber eine Berücksichtigung der molekularen Konzentration der Fixiergemische zur Vermeidung von Schrumpfung und Quellung vor der Härtung. So kann ein Zusatz von 0,6% Kochsalz zur üblichen 10%igen Formalinlösung Volumänderungen empfindlicher Wirbeltierorgane hintanhalten. Die wässerige Formalinlösung gehört zu unseren schlechtesten Fixationsmitteln, hat sich aber wegen ihrer bequemen Anwendung und wegen der nachträglichen Versilberungsmöglichkeit der fixierten Gewebe ein ausgedehntes Anwendungsgebiet zu behaupten verstanden. Bei gut fixierenden Flüssigkeiten, wie der Flemmingschen oder Herrmannschen Lösung, spielt die Isotonie zwischen Gewebssaft und Fixationsgemisch keine nachweisbare Rolle. Ein Überschuß gelöster Moleküle in

der Fixierungsflüssigkeit erscheint sogar erforderlich, da die Gewebe während der Fixation fortwährend gelöste Stoffe aus dem Fixierungsgemisch an die ausfallenden Kolloide ketten und somit die molekulare Konzentration beständig vermindern. Das Ausbleiben der Gewebsschrumpfung bei Anwendung des ganz absoluten Alkohols gegenüber der Schrumpfung nach Alkohol-Wassergemischen zeigt deutlich, in wie hohem Grade die Geschwindigkeit der Fällung für die Erhaltung des Organvolumens maßgebend ist, wie unwesentlich dagegen die Isotonie.

Die bisher benutzten Fixationsgemische lassen sich in zwei große Gruppen einteilen.

Fixationsgemische, welche vorzüglich konservieren, aber schwer in die Tiefe dringen (hierher gehören die Osmiumgemische, namentlich die FLEMMINGsche Lösung) und zweitens Fixations-Lösungen, welche weniger gut konservieren, aber in die Tiefe dringen und bequem zu handhaben sind. Hier ist vor allem die ZENKERsche Lösung zu nennen. Eine Lösung, welche vorzüglich konserviert und rasch in die Tiefe dringt, gab es bisher noch nicht. Die Anwendung der Trichloressigsäure in Verbindung mit Uranylazetat erlaubt die Herstellung von Gemischen, welche bei guter Fixation außerordentlich rasch in die Tiefe dringen und die Färbbarkeit der fixierten Gewebe günstig beeinflussen. Die Trichloressigsäure ist in Wasser außerordentlich löslich. Man kann sich eine 50%ige Stammlösung herstellen, welche unbegrenzt haltbar ist.

Die ganz besonders gute Färbung der mit Trichloressigsäure fixierten Gewebe beruht wahrscheinlich auf der Geschwindigkeit der Ausfällung der Kolloide. Sublimat und Trichloressigsäure besitzen nach EHRLICH eine ganz spezifische Fähigkeit, die Färbbarkeit der Gewebe zu erhöhen.

Trichloressigsäure fällt alle Eiweißkörper und geht mit den basischen Kernstoffen praktisch unlösliche Verbindungen ein. Trichloressigsäure besitzt eine so hohe Dissoziationskonstante 120000×10^{-5} gegenüber $1{,}8 \times 10^{-5}$ der Essigsäure, daß schon bei ganz geringen molekularen Konzentrationen der zur Eiweißfällung erforderliche H^+-Jonengehalt erreicht wird. Trichloressigsäure ist fast so stark wie Salzsäure, gehorcht aber trotzdem dem OSTWALDschen Verdünnungsgesetz. Die Diffusion der Trichloressigsäure in lebende Gewebe ist unvergleichlich schneller als die der anderen starken Säuren. Bei Salzsäure z. B. ist das Chlorion praktisch unlöslich in Plasma, nur das H^+-Jon kommt für die Diffusion in Betracht.

Bei der Trichloressigsäure ist nicht nur das H^+-Jon, sondern auch das Säureanion ($CCl_3 - COO^-$), vielleicht das undissoziierte Molekül $CCl_3 - COOH$ im Plasma löslich. Bisher hat man bei der Auswahl von Fixationsmitteln noch nicht den Wert darauf gelegt Substanzen zu wählen, deren beide Jonen plasmalöslich sind. Da die Chloride zu den gebräuchlichsten Salzen gehören, das Chlorion aber so gut wie gar nicht plasmalöslich ist, war die Wahl der Fixiersalze nicht immer eine glückliche. Sublimat

dringt bedeutend schwerer ein als trichloressigsaures Quecksilber, eben wegen der Unlöslichkeit des Cl^--Jons.

So allgemein die Eiweißkörper durch Trichloressigsäure gefällt werden, so unvollständig muß eine Fixation bleiben, welche nur durch Trichloressigsäure bewirkt wird, weil alle elektropositiven Kernstoffe ein elektronegatives Kolloid zur Ausfällung verlangen.

Das Uranylazetat stellt ein ähnlich vollkommenes Ausfällungsmittel für die elektropositiven Kernstoffe dar, wie die Trichloressigsäure für die elektronegativen Kernbestandteile, auch sämtliche amphotere Eiweißsubstanzen werden durch Uranylazetat in saurer Lösung ausgefällt. Für Fermente und andere eiweißähnliche Substanzen ist Uranylazetat ein wirksames Fällungsmittel.

Uranylazetat dringt unvergleichlich schneller ein als Quecksilberchlorid, weil wie bei der Trichloressigsäure nicht nur das Uranylradikal, sondern auch das Essigsäureradikal als protoplasmalöslich für die Diffusion in Betracht kommt.

Tatsächlich zeigt ein Gemisch von Trichloressigsäure und Uranylazetat als Fixationsmittel die oben theoretisch vorausberechneten Vorteile.

Nimmt man ein Gemisch, welches aus konzentrierter Uranylazetatlösung, 50 %iger Trichloressigsäure und Wasser zu gleichen Teilen zusammengesetzt ist, so erhält man eine Lösung, welche bei guter Fixation alle bisherigen Gemische an schneller Tiefenwirkung übertrifft.

Das Gemisch verleiht den Geweben eine gute Färbbarkeit und übertrifft an Bequemlichkeit weit die Sublimatgemische, namentlich die ganz gut fixierende Zenkersche Lösung, weil die Nachbehandlung mit Jod fortfällt und störende Niederschläge nicht auftreten. Da die Osmium enthaltenden Fixationsgemische die Färbbarkeit ungünstig beeinflussen und in vielen Fällen die Entfernung der Osmiumschwärzung durch Wasserstoffsuperoxyd notwendig ist, der Fixationszustand der Gewebe aber sehr ähnlich ausfällt bei Anwendung obiger Trichloressigsäure-Uranylazetatgemische, so wird obiges Gemisch in allen Fällen gute Dienste leisten können, wo rasches Eindringen bei guter Fixation und bequeme und schnelle Handhabung gefordert wird. Wie oben schon erwähnt, dringen die vorzüglich fixierenden Osmiumgemische schwer oder gar nicht in die Tiefe.

Für alle Fälle, bei welchen vorzüglichste Fixation die Hauptsache, Bequemlichkeit der Anwendung und der Färbung aber Nebensache ist, empfiehlt sich aber ein Fixationsgemisch, welches neben der Trichloressigsäure und dem Uranylazetat noch Osmiumsäure und Chromsäure enthält. Die Osmiumsäure wirkt für die Erhaltung von Zilien spezifisch günstig, die Chromsäure für die Erhaltung gewisser Teile des Zentralnervensystems. Eine physikalisch-chemische Erklärung für die günstige Wirkung der Osmiumsäure und der Chromsäure ist bisher nicht gefunden. Genauere Untersuchungen in dieser Richtung wären sehr erwünscht, da alsdann das Stadium des experimentellen

Herumprobierens mit verschiedenen Fixationsgemischen definitiv zu Ende wäre. Es mag hier Erwähnung finden, daß mit Formalin und mit Phosphorwolframsäure das Trichloressigsäure-Uranylazetatgemisch nicht kombiniert werden kann, weil Fällungen entstehen; mit den übrigen Fixationsmitteln, von denen alle gebräuchlicheren untersucht worden, läßt sich das Gemisch kombinieren[1]. Die Mischung mit den Imprägnierungsmitteln Silber und Gold erlaubt eine Kombination von Imprägnierung mit vorzüglicher Fixation, wie sie bisher noch nicht erreicht werden konnte. Silbernitrat wird von Trichloressigsäure nicht gefällt, weil keine Chlorionen vorhanden sind trotz Anwesenheit der festgebundenen Chloratome. Nur Chlorionen geben mit Silber Chlorsilberniederschläge. Goldchlorid gibt ebenfalls mit Trichloressigsäure-Uranylazetat klare, haltbare Lösungen. Von besonderer Bedeutung erscheint die Möglichkeit, Platinchlorid mit dem Gemisch zu kombinieren, weil nach dessen Anwendung durch Holzessig die Gewebsbestandteile sich ohne Färbung sichtbar machen lassen. Die Herrmannsche Lösung gestattet bekanntlich diese Anwendung des Holzessigs, dringt aber so gut wie gar nicht in die Tiefe. Ein Universalfixationsgemisch für viele Zwecke des Botanikers und Zoologen brauchbar, welches bei vorzüglichster Fixation verhältnismäßig rasch in die Tiefe dringt, erhält man, wenn man das Trichloressigsäure-Uranylazetatgemisch kombiniert mit Osmiumsäure, Chromsäure und Platinchlorid.

Eine Lösung, welche in 100 Teilen 20 g Trichloressigsäure, 10 g Uranylazetat, 0,5 g Osmiumsäure, 1 g Chromsäure und 0,5 g Platinchlorid enthält, wird allen Ansprüchen an ein vorzüglich fixierendes und rasch in die Tiefe dringendes Universalfixiermittel, welches bisher anscheinend fehlte, genügen können. Ist seine Anwendung auch nicht ganz so bequem wie die des Trichloressigsäure-Uranylazetatgemisches allein, so spricht der Fixationszustand und die ganz allgemeine Anwendbarkeit für die Verwendung des letztgenannten Gemisches[2].

---

[1] Beiläufig mag hier erwähnt werden, daß molybdänsaures Ammonium, wie es für die Fixation von Methylenblau nach vitaler Injektion Anwendung findet, mit dem Trichloressigsäure-Uranylazetatgemisch Fällungen gibt, welche im Überschuß des Fällungsmittels wieder in Lösung gehen.

[2] Sollte das Volumen gewisser Organe in diesem starken Gemisch eine Änderung erleiden, so wäre diesem Übelstand durch Verdünnen mit Wasser leicht abzuhelfen. Doch ist ein Volumenschwund bisher nicht beobachtet worden. Es braucht wohl kaum eines Hinweises darauf, wie schnell entkalkend ein so saures Gemisch wirken muß, zumal die Löslichkeit des trichloressigsauren Kalkes eine gute ist.

Über die Artspezifizität der Pflanzenzelle.

Von Werner Magnus und Hans Friedenthal.

Sonderabdruck aus den Berichten der Deutschen Botanischen Gesellschaft.
Jahrgang 1907, Band XXV, Heft 6.

Eingegangen am 25. Juni 1907.

In unseren früheren Mitteilungen über die Verwertbarkeit der Präzipitinreaktion zur Aufdeckung verwandtschaftlicher Beziehungen bei Pflanzen waren wir stillschweigend von der Vermutung ausgegangen, daß alle Pflanzenteile bezw. -zellen sich bei dieser Reaktion gleichwertig erweisen müßten. Wir glaubten dies besonders daraus folgern zu dürfen, daß einer von uns gezeigt hatte[1], daß während der ganzen Embryonalentwicklung eines Tieres seine Organsäfte stets gleiche Reaktionen ergeben. — Dennoch dürfte der experimentelle Nachweis der Gleichartigkeit der präzipitingebenden Substanzen für alle Zellen einer Pflanzenart nicht überflüssig sein; denn es hat bisher keine sichere Entscheidung darüber getroffen werden können, ob verschiedene künstlich isolierte Eiweißsubstanzen einer Tierart, z. B. die verschiedenen aus der Serumflüssigkeit isolierten Globuline und Albumine verschiedenartige Präzipitinreaktion gäben oder nicht. So wäre es denkbar, daß auch verschieden geartetes Eiweiß der einzelnen Pflanzenorgane sich bei der Verwandtschaftsreaktion verschiedenartig verhielte. Andererseits ließe der experimentelle Nachweis einer Übereinstimmung der Reaktion verschiedenartiger Zellelemente einer Pflanze darauf schließen, daß nicht sowohl die Anwesenheit dieses oder jenes Eiweißstoffes von Bedeutung sei, als vielmehr bisher noch unbekannte Faktoren für die Artspezifizität der Zelle.

Als Untersuchungsmaterial diente Roggen (Secale cereale). Zur Vorbehandlung zweier Kaninchen wurden die Kochsalzextrakte (0,9% NaCl) geschroteter Samen und ausgestäubter zerriebener Pollen, als Repräsentant der geschlechtlichen Generation, verwendet. Geprobt wurde mit diesen Säften, mit den Preßsäften von Wurzeln und Sprossen zehntägiger Keimpflanzen, und da letztere nur Spuren von Eiweiß enthielten, zur Ergänzung mit in physiologischer Kochsalzlösung zerriebenen Wurzeln und Blättern. Eine Probe wurde auch mit etwa 2 Monate auf Fließpapier eingetrocknetem Samenextrakt gemacht[2]. Zur Kontrolle diente ein nicht vorbehandeltes

[1] Hans Friedenthal, *Archiv für Anat. und Phys.*, Phys. Abt., 1905.
[2] Vgl. S. 46.

Tier und 0,9 % Kochsalzlösung. Auch Kochsalzextrakte der Samen nahe verwandter Pflanzen (Weizen und Gerste) und nicht nahe verwandter Gramineen (Hafer) wurden geprobt. Die durch REICHELFILTER filtrierten Sera waren wasserklar, ebenso alle zur Reaktion dienenden Säfte, die teilweise gleichfalls durch REICHELFILTER filtriert waren.

Aus der Tabelle ist deutlich ersichtlich, daß alle verschiedenartigen

	Roggensamenimmunserum	Roggenpollenimmunserum	Kontrollserum	0,9 Na Cl
Dauer der Behandlung	42 Tage	16 Tage		
Summe des injizierten Saftes (alkalisch gemacht)	130 ccm	2,5 g in 50 ccm		
Anzahl der Injektionen	fünfmal	dreimal		
2 ccm Serum + 0,02 ccm Roggensamenextrakt	sehr starker Niederschlag	deutliche Trübung	wasserklar	wasserklar
2 ccm Serum + 0,02 ccm Fließpapierextrakt[1]	deutliche Trübung	wasserklar	do.	do.
2 ccm Serum + 0,02 ccm Roggenpollenextrakt	leichte, aber sichere Trübung	deutliche Trübung	do.	do.
2 ccm Serum + 2 ccm Roggenpollenextrakt	sehr starker Niederschlag	sehr starker Niederschlag	do.	do.
2 ccm Serum + 0,02 ccm Roggenwurzelpreßsaft	leichte, aber sichere Trübung	wasserklar	do.	do.
2 ccm Serum + 2 ccm Roggenwurzelextrakt	—	deutliche Trübung	do.	do.
2 ccm Serum + 0,02 ccm Roggensproßpreßsaft............	leichte, aber sichere Trübung	wasserklar	do.	do.
2 ccm Serum + 2 ccm Roggensproßextrakt.............	—	deutliche Trübung	do.	do.
2 ccm Serum + 0,02 ccm Weizensamenextrakt	sehr deutliche Trübung	wasserklar	do.	do.
2 ccm Serum + 0,02 ccm Gerstensamenextrakt	do.	do.	do.	do.
2 ccm Serum + 0,02 ccm Hafersamenextrakt	wasserklar	do.	do.	do.

[1] Siehe oben.

zur Untersuchung verwendeten Organe des Roggens (Same, Wurzel, Sproß und Pollen) wirksam sind, nach Vorbehandlung sowohl mit Samen als mit Pollen, daß also die Artspezifizität der Zellen und ihre Gleichwertigkeit für die Verwandtschaftsreaktionen der Pflanzen als erwiesen betrachtet werden kann. — Die quantitativen Unterschiede erklären sich voraussichtlich aus dem Grade der Immunisierung, die bei dem Samentier sowohl in der Dauer der Behandlung als der Summe der injizierten Substanzen ungleich höher ist. Das schwach immunisierte Pollentier läßt keine Reaktion mehr erkennen bei Zusatz nur eines Tropfens des nur sehr wenig Eiweiß enthaltenden Preßsaftes der Wurzeln und des Sprosses. Bei Zusatz größerer Mengen etwas eiweißreicheren Kochsalzextraktes tritt auch hier deutliche Reaktion ein. Die geringe Immunisierung bekundet sich auch durch das Ausbleiben der Reaktion bei der verwandten Gerste und dem Weizen.

Solange die Niederschläge hervorrufenden Substanzen unbekannt, ist es nicht angängig, aus den quantitativen Unterschieden, wie sie sich in obigem Versuch ergaben, Folgerungen zu ziehen, insbesondere ob sich vielleicht hierin doch einzelne Zellgruppen unterscheiden lassen. Dies müssen weitere Untersuchungen ergeben, die jedoch die Artspezifizität der Zellen nicht mehr in Zweifel stellen können. —

Privatlaboratorium von Hans Friedenthal, Nicolassee bei Berlin und Botanisches Institut der Kgl. landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin.

Über Spiegelbildphotogrammetrie.

Von H. Simon, Charlottenburg.

(Aus dem Privatlaboratorium von Dr. Hans Friedenthal in Nicolassee.)

In den „Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin", Jahrgang 1905/06, Nr. 1 bis 5, 6. Februar 1906, veröffentlichte Herr Dr. Friedenthal (Nicolassee b. Berlin) eine Methode zur Anfertigung photogrammetrischer Aufnahmen zu wissenschaftlichen Zwecken. Eine solche soll uns nicht allein über die Gestaltung des Körpers Aufschluß geben, sondern sie muß auch jederzeit gestatten, uns über die Lichtdurchlässigkeit und Farbe zu unterrichten, ebenso müssen wir in den Stand gesetzt sein, jede gewünschte Dimension des aufgenommenen Objektes mit hinreichender Genauigkeit aus dem Photogramm entnehmen, d. h. ihn in seinen wirklichen Größenverhältnissen rekonstruieren zu können.

Um diesem Ziele nahezukommen, bediente sich Herr Dr. Friedenthal folgenden Verfahrens: Der zu photographierende Körper befindet sich im Winkelraum zweier Spiegelpaare, die eine rechtwinklige, zur optischen Achse symmetrisch liegende Ecke bilden, deren Scheitel auf der optischen Achse des benutzten photographischen Objektives liegt. Das Photogramm eines derartig aufgenommenen Körpers ergibt fünf Ansichten von ihm und man wird sich aus solchem Bilde schon eine genügend klare Vorstellung von den relativen Größenverhältnissen machen können. Geschah die Aufnahme mit einer Miethe schen Dreifarbenkamera, so wird man auch hinreichenden Aufschluß über die Farbe erhalten. Herr Dr. Friedenthal schlägt vor, auch dann die Dreifarbenkamera zu benutzen, wenn die Wiedergabe in natürlichen Farben nicht erforderlich ist. Statt der drei Aufnahmen mit Farbfiltern macht man drei gewöhnliche Aufnahmen hintereinander mit dem Unterschied, daß man nach einer jeden den Körper um eine festgedachte Achse (um etwa 90°) gedreht hat. Man erhält dann auf der photographischen Platte (9×24-Format, cf. Fig. 4) neun verschiedene Aufnahmen des Objektes. Werden die Aufnahmen mit den sehr empfindlichen Perchromoplatten ausgeführt, so werden hierdurch die Helligkeitsabstufungen des Objektes auch genügend deutlich gemacht.

Der eigentliche Zweck dieser Zeilen ist nun, die mathematischen Beziehungen festzustellen, die zwischen dem aufgenommenen Objekt, seinen Spiegelbildern und dem Photogramm bestehen. Die Kenntnis solcher Beziehungen wird ein Mittel an die Hand geben, die wirklichen Dimensionen des aufgenommenen Objektes aus dem Photogramm zu bestimmen. Da die Bildgröße des Gegenstandes und seiner Spiegelbilder abhängig ist

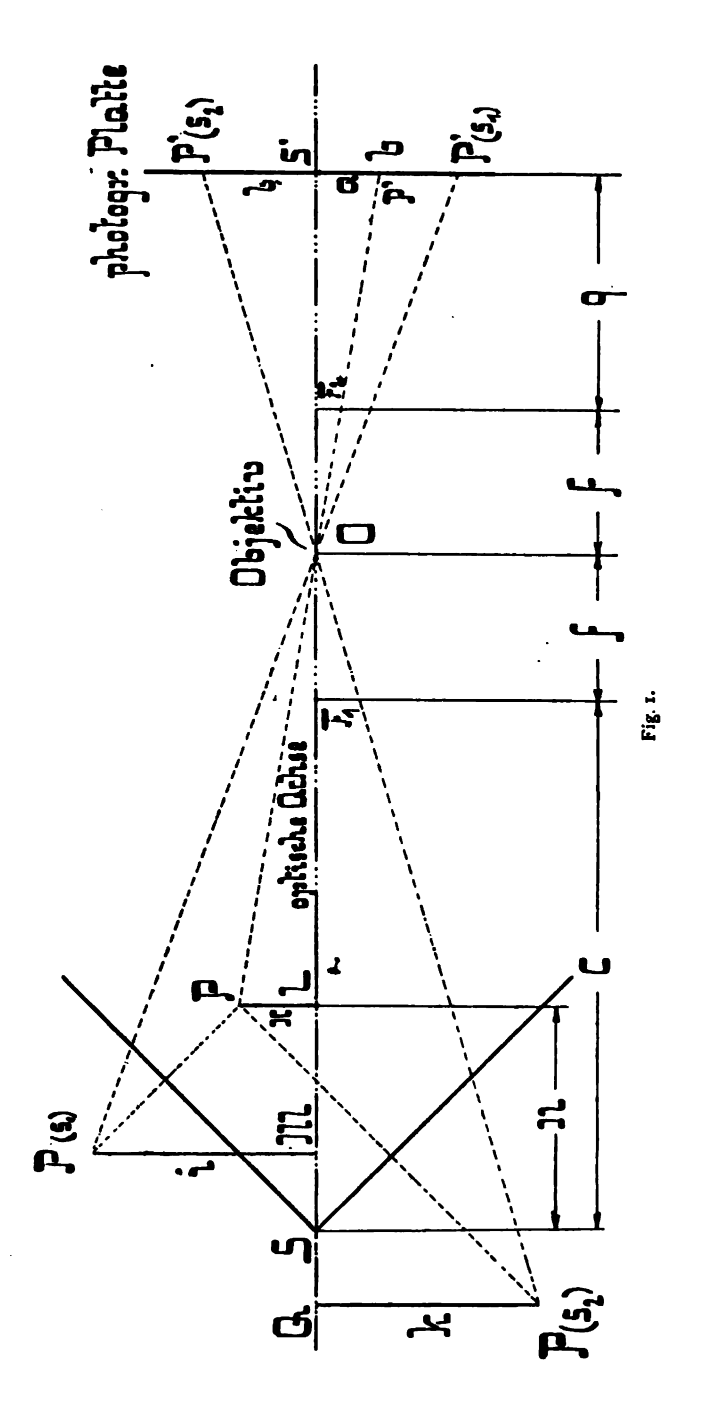


Fig. 1.

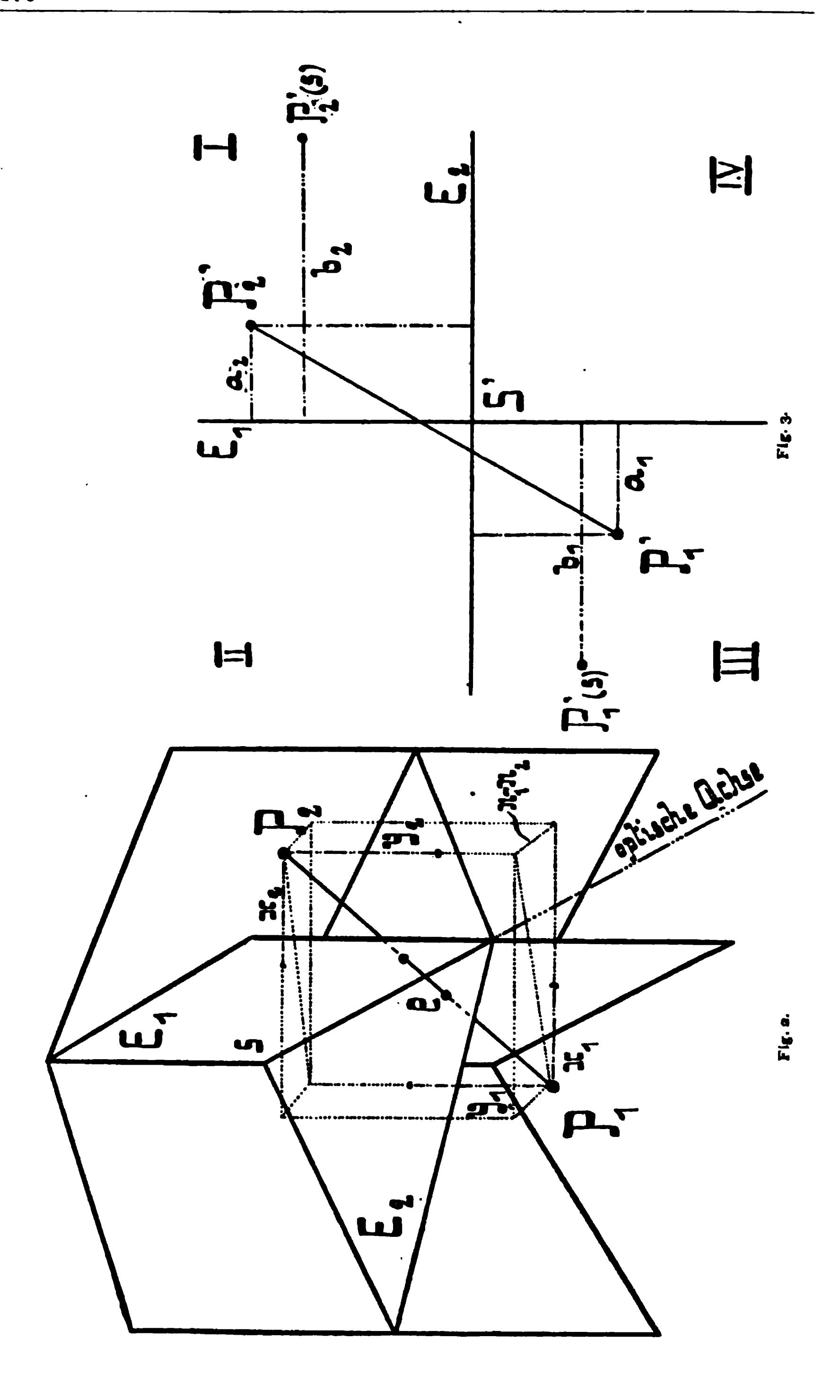

I
II
III
IV
E1
E2
S'
a1
a2
b1
b2
E1
E2
S
e
P1
P2
x1
x2
y1
y2
optische Achse

Fig. 3.

Fig. 2.

von der Brennweite des benutzten photographischen Objektives und vom Abstand der Spiegel bezw. ihres Schnittpunktes vom Objektiv, muß man diese Größen für jede photogrammetrische Aufnahme als gegeben voraussetzen. Vorstehende Skizzen (Fig. 1 bis 3) mögen die Deutlichkeit der folgenden Ausführungen unterstützen. Fig. 1 stellt einen in der optischen Achse gelegten Horizontalschnitt durch die gesamte Anordnung der Aufnahme dar, und zwar wird vorausgesetzt, daß ein Spiegelpaar senkrecht zum Fußboden steht. Was für dieses Spiegelpaar gilt, muß natürlicherweise auch für das andere Paar gelten, und es wird genügen, wenn die Beziehungen für das eine Paar (in diesem Falle das zum Fußboden senkrechte) entwickelt werden. Fig. 2 stellt ein perspektivisches Bild des Spiegelraumes mit zwei Körperpunkten und Fig. 3 ein Schema des Photogrammes dar. In folgendem möge nun die gegebene Brennweite des Objektives mit f bezeichnet werden. Da es schwierig ist, den Abstand des Spiegelschnittpunktes S vom Objektivmittelpunkt O genau festzustellen, nehme man nicht diesen Abstand als gegeben an, sondern wie bei derartigen Messungen allgemein üblich, denjenigen des Spiegelschnittpunktes vom vorderen oder hinteren Brennpunkt an. Es sei der Abstand SF_1 (Fig. 1) vom vorderen Brennpunkt gewählt und mit c bezeichnet.

Die Aufgabe ist nun, die Lage eines Körperpunktes im Raume durch die gegebenen Größen c und f und aus den durch das Photogramm gegebenen Dimensionen zu bestimmen. Vorerst möge eine Beziehung ermittelt werden, die gestattet, die Entfernung x eines Körperpunktes von der durch die optische Achse gelegten Vertikalebene zu bestimmen. Diese Vertikalebene, sie möge E_1 (cf. Fig. 2) heißen, wird im Photogramm (cf. Fig. 3) eine vertikale Gerade sein, die durch den Durchstichspunkt S der optischen Achse durch das Photogramm geht.

Um der Klarheit der folgenden Erörterungen keinen Abbruch zu tun, betrachte man zunächst einen Körperpunkt, der in dem erwähnten, durch die optische Achse gelegten Horizontalschnitt liegt. Die Ebene, sie möge E_2 (cf. Fig. 2) sein, wird sich im Photogramm als eine Gerade (cf. Fig. 3) abbilden, die zum Bild der Vertikalebene senkrecht steht. Den folgenden mathematischen Beziehungen wird Fig. 1 vollkommen gerecht. Die nun zu ermittelnde Entfernung eines in der letzerwähnten Ebene liegenden Punktes von der durch die optische Achse gelegten Vertikalebene ist identisch mit dem Lot auf die optische Achse des ganzen Systems. P möge der Punkt sein, dessen Entfernung x von der optischen Achse zu ermitteln ist. Der Fußpunkt des von P auf die optische Achse gefällten Lotes sei mit L, die Entfernung des Punktes L vom Schnittpunkt S der Spiegel mit n bezeichnet. Die Spiegelbilder von P mögen $P_{(S_1)}$ bezw. $P_{(S_2)}$ und die Entfernungen von der optischen Achse i und k sein. Die entsprechenden Bilder des Punktes P auf dem Photogramm sollen P', $P'_{(S_1)}$, $P'_{(S_2)}$ und ihre Entfernungen vom Durchstichspunkt der optischen

Achse durch das Photogramm a, b, b_1 sein. Nun gilt nach bekanntem optischen Gesetz:

$$\frac{x}{a} = \frac{f + c - n}{f + q}$$

$$x = \frac{a \cdot (f + c - n)}{f + q}. \qquad \text{I}$$

Ich beseitige zuerst die mir nicht gegebene Größe q mit Hilfe der Beziehung:

$$\frac{1}{f + c - n} + \frac{1}{f + q} = \frac{1}{f}.$$

Hieraus folgt:

$$q\,(c - n) = f^2$$

$$q = \frac{f^2}{c - n}. \qquad \text{II}$$

II in I eingesetzt, ergibt:

$$x = \frac{a\,(f + c - n)}{f + \frac{f^2}{c - n}}$$

$$x = \frac{a\,(c - n)}{f}. \qquad \text{III}$$

Um nun noch die Strecke n durch die gegebenen Werte auszudrücken, beziehe ich mich auf ein Spiegelbild $P_{(S_1)}$, bezw. $P_{(S_2)}$ des Punktes P. Die Entfernung $\overline{P_{(S_1)} M} = i$ dieses Spiegelbildpunktes von der optischen Achse hat ihr Bild im Photogramm in der Strecke $\overline{S' P'_{(S_1)}}$, bezw. $\overline{S' P'_{(S_2)}}$. Daher läßt sich auch hier das oben in I benutzte optische Gesetz für die Strecke i (bezw. k) anwenden:

$$i = \frac{b\,(f + c - \overline{SM})}{f + q}. \qquad \text{IV}$$

Für q kann man aber nach ganz analoger Untersuchung wie vorhin setzen:

$$q = \frac{f^2}{c - \overline{SM}}.$$

Letzten Wert in IV eingesetzt ergibt:

$$i = \frac{b \cdot (c - \overline{SM})}{f}. \qquad \text{V}$$

Nun ist leicht ersichtlich, daß aus rein geometrischen Gründen jedes i (bezw. k) eines Punktes P längengleich mit der Strecke LS, also mit n sein muß. In gleicher Weise wird leicht einzusehen sein, daß $\overline{SM}$ immer gleich x sein wird. Die identischen Werte für i (bezw. k) und $\overline{SM}$ in V eingesetzt, ergeben:

$$n = \frac{b\,(c - x)}{f} \qquad \text{VI}$$

bezogen auf den Spiegelpunkt $P_{(S_1)}$

$$n = \frac{b_1 (c - x)}{f} \qquad \text{VIa}$$

bezogen auf den Spiegelpunkt $P_{(S_2)}$.

Eine dieser beiden Gleichungen, es möge VI sein, bringe man in Beziehung zu III, indem dort der Wert für n eingesetzt wird, und III geht über in:

$$x = \frac{a \cdot c \cdot (f - b)}{f^2 - ab} \qquad \text{VII}$$

Setzt man mit Bezug auf VIa den zweiten Wert für n in III ein, so erhält man ganz analog:

$$x = \frac{a \cdot c (f - b_1)}{f^2 - ab_1}. \qquad \text{VIIa}$$

Jede dieser beiden Gleichungen für x, VII und VIIa, gestattet nun, die Entfernung eines Punktes P des aufgenommenen Objektes von der optischen Achse zu bestimmen, vorausgesetzt, daß jener Punkt zweifach — einmal durch sein Bild, das zweite Mal durch sein Spiegelbild — abgebildet ist. Bei der Mannigfaltigkeit der Bilder im Photogramm werden aber die Zweifachabbildungen sehr häufig sein.

Wie vorher schon erwähnt wurde, gelten aber die vorangegangenen mathematischen Ableitungen vorläufig nur für Körperpunkte, welche in der durch die optische Achse gelegten Horizontalebene E_2 (cf. Fig. 2) liegen. Es wäre nun noch nachzuweisen, daß durch die Formeln VII und VIIa der Abstand eines jeden anderen Körperpunktes von der durch die optische Achse gelegten Vertikalebene eindeutig bestimmt ist.

Betrachtet man zuerst einen im Raum liegenden Körperpunkt P ohne sein Spiegelbild, so besteht ohne weiteres Formel III, nur mit dem Unterschied, daß dieses Mal unter n die Entfernung des Punktes P von der durch den Spiegelschnittpunkt S zur optischen Achse senkrecht gelegten Ebene zu verstehen ist, das bedeutet, daß n die Entfernung des Fußpunktes des auf die optische Achse von P aus gefällten Lotes bis zum Spiegelschnittpunkt S ist.

In ganz analoger Weise wie bei der vorherigen Ableitung beseitigt man nun die Größe n, indem man ein Spiegelbild des Punktes P berücksichtigt. Gleichung V wird in diesem Falle wieder zu Recht bestehen, und ebenso kann man auf Grund der geometrischen Beziehungen für i bezw. $\overline{SM}$ n bezw. x einsetzen. Man wird hierdurch wieder auf Formel VII bezw. VIIa geführt, und es ist somit der Beweis erbracht, daß letztgenannte Formeln für jeden zweifach abgebildeten Körperpunkt gelten.

Die Kenntnis des Abstandes eines Objektpunktes von der durch die optische Achse gelegten Vertikalebene wird meistens von untergeordnetem Interesse sein. Es mußte aber diese Beziehung abgeleitet werden, um die Hauptfrage nach der Entfernung zweier Körperpunkte genügend klar beantworten zu können.

Es ist wohl leicht einzusehen, daß diese Entfernungen in direktem Zusammenhang stehen:

1. Mit dem Höhenunterschied der Punkte, also ihrer Vertikalentfernung;
2. mit ihrer Entfernung in der Horizontalen;
3. mit der Differenz ihrer Abstände von der durch den Spiegelschnittpunkt zur optischen Achse senkrecht gelegten Ebene.

Fig. 2 dürfte hinreichenden Aufschluß über den angedeuteten geometrischen Zusammenhang geben.

Die beiden Punkte, deren Entfernung zu ermitteln ist, seien P_1 und P_2, ihre Entfernungen von der durch die optische Achse gelegten Vertikalebene seien x_1 bezw. x_2, ihre Entfernungen von der durch die optische Achse gelegten Horizontalebene y_1 bezw. y_2. Die Strecke $\overline{P_1 P_2}$ möge mit e bezeichnet sein. e ist nun die Körperdiagonale eines geraden vierseitigen Prismas (cf. Fig. 2), dessen Kantenlängen ohne Schwierigkeit zu ermitteln sind. Die vorher unter 2 und 3 erwähnten Entfernungen geben die zwei Kanten der Grundfläche des Prismas. Die eine Kante besteht aus der Summe der Entfernungen x_1 und x_2, der beiden Punkte von der durch die optische Achse gelegten Vertikalebene, die andere ist die Differenz der Abstände der Punkte von der durch den Spiegelschnittpunkt zur optischen Achse senkrecht gelegten Ebene. Mit Bezug auf die bisherige Bezeichnung wäre diese Kante demnach $n_1 - n_2$. Als dritte Prismakante hätte man dann die Summe der Abstände der beiden Punkte von der durch die optische Achse gelegten Horizontalebene E_2 also $y_1 + y_2$ (cf. Fig. 2). In bezug auf die noch zu ermittelnden Größen y_1 und y_2 gilt folgendes: Durch analoges Vorgehen, wie bei der Entwicklung der Formeln VII bezw. VIIa kann man sich für y_1 bezw. y_2 Ausdrücke schaffen, welche außer den Konstanten c und f nur noch aus dem Photogramm zu entnehmende Größen enthalten. Nach III erhält man:

$$y_1 = \frac{h_1 (c - n_1)}{f} \qquad y_2 = \frac{h_2 (c - n_2)}{f}, \qquad \text{IXa}$$

wenn h_1 und h_2 die den Größen y_1 und y_2 entsprechenden Strecken im Photogramm sind. Für n_1 bezw. n_2 kann man aber die Werte der Formeln VI oder VIa einsetzen und erhält:

$$y_1 = \frac{h_1 \, c \, (f - b_1)}{f_2 - a_1 \, b_1} \qquad y_2 = \frac{h_2 \, c \, (f - b_2)}{f^2 - a_2 \, b_2}. \qquad \text{IX}$$

Auf Grund der Tatsache, daß e die Diagonale des beschriebenen Prismas ist, gilt dann:

$$e = \sqrt{(v_1 + y_2)^2 + (x_1 + x_2)^2 + (n_1 - n_2)^2} \qquad \text{X}$$

Letzte Formel dürfte zur Bestimmung der Entfernung zweier Körperpunkte vollkommen genügen, vorausgesetzt, daß man sich vorher die Größen x_1 x_2, n_1 n_2 und y_1 y_2 nach den Gleichungen VII, VI und IX berechnet hat. Will man aber für die Entfernung der beiden Punkte eine Formel haben, welche nur die von vornherein gegebenen Konstanten c und f und die aus dem Photogramm zu entnehmenden Dimensionen aufweist, so sind die Werte der Formeln VI und VII in X einzusetzen. Man erhält aber dann nach möglichster Reduktion eine sehr umfangreiche Formel, von deren Benutzung aus praktischen Gründen abzuraten ist. Formel X geht dann über in:

$$e = c\,\frac{\sqrt{\begin{array}{l}[h_1(f-b_1)(f^2-a_2b_2)+h_2(f-b_2)(f^2-a_1b_1)]^2\\ +[a_1(f-b_1)(f^2-a_2b_2)+a_2(f-b_2)(f^2-a_1b_1)]^2\\ +[b_1(f-a_1)(f^2-a_2b_2)-b_2(f-a_2)(f^2-a_1b_1)]^2\end{array}}}{(f^2-a_1b_1)(f^2-a_2b_2)}. \qquad \text{XI}$$

Praktischer ist es, man berechne sich zur Bestimmung der Entfernung zweier Körperpunkte vorerst die Größen x, y und n nach den hier nochmals aufgeführten Formeln aus:

$$x = \frac{ac(f-b)}{f^2-ab}$$
$$y = \frac{hc(f-b)}{f^2-ab} \qquad \text{XII}$$
$$n = \frac{bc(f-a)}{f^2-ab}$$

und setze dann die erhaltenen Werte in X ein.

Für die Benutzung der Formel X bezw. XI wäre noch folgendes zu erwähnen. Durch die Spuren der beiden Ebenen E_1 und E_2 wird das Photogramm in die Quadranten I, II, III, IV (cf. Fig. 3) geteilt. Liegen die beiden Punkte, deren Entfernung zu ermitteln ist, in einem Quadranten, so ist mit der Differenz der Werte x_1 und x_2 bezw. a_1 und a_2 und derjenigen von y_1 und y_2 bezw. h_1 und h_2 zu rechnen. Liegen die Punkte in den beiden oberen oder unteren Quadranten I und II oder III und IV, so ist nur mit der Differenz von y_1 und y_2 bezw. h_1 und h_2 zu rechnen. Für Punkte, die in den Seitenquadranten II und III oder IV und I liegen, kann ganz analog nur die Differenz von x_1 und x_2 bezw. a_1 und a_2 in Frage kommen. Die geometrische Begründung des eben Vorangegangenen läßt sich leicht aus Fig. 2 bezw. Fig. 3 ersehen. Die obigen Formeln X bezw. XI haben also nur strenge Gültigkeit für die Entfernung zweier Punkte, welche in zwei Scheitelquadranten liegen. Für andere Fälle wären die eben erwähnten Angaben zu berücksichtigen.

Die vorangegangenen Ableitungen beziehen sich, wie im Eingang dieser Ausführungen schon erwähnt wurde, nur auf ein Spiegelpaar. In den meisten Fällen wird eine photogrammetrische Aufnahme mit diesem

Spiegelpaar schon genügen, um die wirklichen Dimensionen des Körpers bestimmen zu können. Macht man drei Aufnahmen (cf. Fig. 4) unter den gleichen Verhältnissen und dreht den Körper nach jeder Aufnahme um eine fest gedachte Achse, um etwa 90°, so dürfte bei einigermaßen symmetrisch gestalteten Körpern der Rekonstruktion in seiner natürlichen Größe keine Schwierigkeiten im Wege stehen. Im allgemeinen wird man durch eine solche Aufnahme mit einem Spiegelpaar auch genügenden Aufschluß über das Aussehen des Körpers erhalten. Z. B. wird das angegebene Verfahren bei anthropometrischen Aufnahmen vollkommen seinen Zweck erfüllen. Es fehlen dann allerdings die Ansicht von oben und diejenige von unten; doch dürfte dieser Umstand im allgemeinen keine falschen Vorstellungen über den abgebildeten Körper geben. Bei Objekten hingegen, bei denen auch diese Ansichten von Wert sind, muß die Aufnahme dann mit zwei oder mehr Spiegelpaaren ausgeführt werden. Der Anwendung der bisher gewonnenen Beziehungen wird aber damit kein Hindernis in den Weg gelegt; denn diese lassen sich sinngemäß auf das andere Spiegelpaar übertragen.



Fig. 4.

Nun mögen hier noch einige Bemerkungen Platz finden, die sich auf die Aufnahme selbst beziehen. Wie aus dem Vorangegangenen ersichtlich, muß der Durchstichspunkt (S', cf. Fig. 3) der optischen Achse durch das Photogramm genau festzustellen sein, da es nur so möglich ist, das Photogramm genügend genau auswerten zu können. Folgendes einfache Verfahren möge die Bestimmung dieses Punktes S' erleichtern: Man weiß, daß dieser Punkt in der Ebene E_2 (cf. Fig. 2) liegen muß; dann müssen aber seine zwei Spiegelbilder in derselben Ebene liegen, d. h. im Photogramm muß der Punkt S' auf der Spur der Ebene E_2, also auf der Geraden E_2 (cf. Fig. 3) liegen. Vor der Aufnahme markiere man sich nun an dem Körper einen Punkt, welcher der abgeschätzten Lage des Punktes S' entspricht und dessen zwei Spiegelbilder zu sehen sind. Auf der Mitte der Mattscheibe gebe man sich einen horizontalen Strich an und versuche beim Einstellen das Bild des Punktes mit seinen zwei Spiegelbildern auf diesen Strich zu bekommen, dann wird sofort klar sein, daß der Punkt S' im Photogramm auf der Geraden liegt, welche durch das Bild des markierten Punktes und seiner Spiegelbilder geht. Der zweite geometrische Ort für S' ist eine Vertikalebene zu der letzten Geraden

und wird sich im Photogramm als die Schnittgerade des betrachteten Spiegelpaares wiedergeben. Diese Gerade wird sich aber meistens aus dem Photogramm schwer feststellen lassen und ich möchte daher ein anderes Vorfahren vorschlagen. Man gebe sich auf dem Spiegelpaar zwei symmetrisch in einer Horizontalebene liegende Punkte an. Dieselben werden sich im Photogramm abbilden und man hat dann nur noch durch den Mittelpunkt der Entfernung der beiden Punkte zu der vorher ermittelten Geraden E_2 eine Vertikale zu ziehen. Diese Vertikale muß dann E_1 sein und ihr Schnittpunkt mit E_2 der gesuchte Punkt S'.

Selten wird man auch in der Lage sein, den Abstand c des vorderen Brennpunktes vom Spiegelschnittpunkt genau festzustellen. Ich möchte in solchem Falle folgendes anraten: Nachdem man die photogrammetrische Aufnahme des Gegenstandes bis auf die Einstellung genügend vorbereitet hat, mache man erst eine Aufnahme eines Gegenstandes von bekannter Größe, und zwar so, daß der Gegenstand senkrecht zur optischen Achse bezw. zur Ebene E_2 steht (hierzu würde sich wohl am besten ein Maßstab eignen). Berücksichtigt man bei dieser Aufnahme zu gleicher Zeit die Angaben, die im Vorhergehenden über den Punkt S' gemacht wurden, so wird es später leicht sein, mit Hilfe der Formeln III und VI die Größe c zu ermitteln. Bei der dann zu erfolgenden eigentlichen photogrammetrischen Aufnahme ändert sich die Größe c nicht, da sich bei der Einstellung die Mattscheibe nur gegen das Objektiv bewegt. — Die erwähnte Hilfsaufnahme kann aber auch wegfallen, sobald man die Entfernung zweier Körperpunkte kennt, welche in einer zur optischen Achse senkrechten Ebene liegen. Ohne weiteres lassen sich dann Formel III und VI zur Bestimmung von c anwenden. Für die Einstellung des Bildes auf der Mattscheibe wäre zu berücksichtigen, daß der Gegenstand und seine Spiegelbilder nicht die gleiche Entfernung vom Objektiv haben; also würde ohne genügende Abblendung eine Unschärfe eintreten. Um diesem Mißstand zu begegnen, muß man den Gegenstand möglichst nahe an die Spiegel bringen und dann auf das möglichste das Objektiv abblenden. Diese beiden Mittel, sinngemäß angewandt, werden immer zu guten Resultaten führen. Hat man nun eine photogrammetrische Aufnahme gemacht, so ist es zu ihrer rechnerischen Auswertung praktisch, sich einen Sonderabzug herzustellen, der genügend klar die Achsen E_1 und E_2 gibt, und aus welchem man möglichst genau die Maße abzunehmen imstande ist. Verfasser schlägt vor, zu diesem Zweck bei dem Kopieren des Photogramms zwischen Negativ und lichtempfindlichem Papier ein auf Pauspapier ausgeführtes rechtwinkliges Koordinatennetz zu legen, auf welchem die beiden Hauptachsen besonders gut kennbar gemacht werden, und welches möglichst kleine Unterteilung besitzt. Die Achsen des Koordinatennetzes müssen sich beim Kopieren selbstverständlich mit den vorher auf dem Negativ bestimmten Achsen E_1 und E_2 decken. Eine solche Kopie wird die erste

Garantie für richtiges Rechnen sein, sofern die Lage der beiden Achsen E_1 und E_2 und die Entfernung c vorher sorgfältig bestimmt wurden. Ein mit solchem Koordinatennetz kopiertes Photogramm hat außerdem den Vorteil, eine beliebige Vergrößerung oder Verkleinerung zu gestatten. Bei einem solchen vergrößerten oder verkleinerten Photogramm müßte zu seiner Auswertung außer den Konstanten c und f noch der Maßstab des Koordinatennetzes gegeben sein.

Mit Rücksicht auf die optischen Verhältnisse wird es klar, daß die Messungen genauer werden, je größer der Abstand des Objektives vom



Fig. 5. $c = 545$ mm. $f = 240$ mm.



Spiegelschnittpunkt ist. Je näher man demselben kommt, um so mehr macht sich die Bildfeldkrümmung bemerkbar, und um so schwieriger wird es, dieselbe durch Abblendung zu kompensieren. Objektive, die große Brennweite mit großer Tiefenschärfe vereinigen, wären hiernach die geeignetsten für solche photogrammetrische Aufnahmen. Für die Aufnahmen (Fig. 5 bis 7) wurde ein Goerz-Doppelanastigmat $f = 240$ mm benutzt und trotz des geringen Abstandes der Spiegel vom Objektiv (etwa 1000 mm) eine Genauigkeit von 2 Prozent erzielt.

Bei Aufnahme Fig. 5 wurde eine kleine Hermesbüste von etwa 9 cm Höhe aufgenommen. Die Größe c war hierbei 545 mm. Aus praktischen Gründen ist es anzuraten, die Punkte, deren Entfernung man festzustellen wünscht, durch kleine Pflästerchen zu markieren (wie es aus Fig. 5 zu

ersehen ist). Um sich später bei der Rechnung nicht zu täuschen, wäre es noch anzuraten, sich in diesem Falle verschieden gestalteter Pflästerchen zu bedienen. — Bei Aufnahme Fig. 6 war $c = 705$ mm, bei Aufnahme Fig. 7 = 670 mm. Um zur Prüfung der Aufnahmen Gelegenheit zu geben, gebe ich einige Dimensionen an, die mit Hilfe des Tastzirkels an den Körpern ermittelt wurden.

Hermes-Büste (Fig. 5): Entfernung der linken Brustwarze von der linken Schulter = 49 mm, berechnet 49 mm. Entfernung der linken Schulter vom Scheitel = 71 mm, berechnet 71 mm.



Fig. 6. $c = 705$ mm. $f = 240$ mm.



Liegender Kelch (Fig. 6): Entfernung der beiden äußeren Henkelecken = 161 mm, berechnet = 161 mm. Entfernung der beiden inneren Henkelecken = 102 mm, berechnet = 102 mm.

Vase (Fig. 7): Entfernung der rechten Löwennase von der linken Tatze = 124 mm, berechnet = 122 mm.

Ich möchte diese Zeilen nicht schließen, ohne einen kurzen Hinweis auf die reiche Verwendbarkeit besprochener Aufnahmen gegeben zu haben.

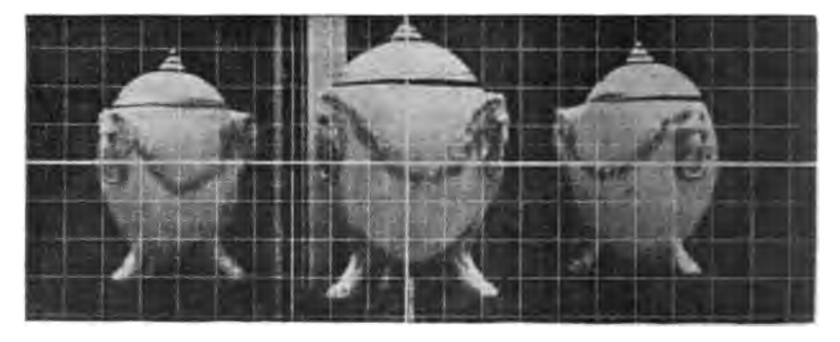
Durch ein solches Photogramm wird die Erfassung der äußeren Gestaltung und Farbabstufung des abgebildeten Körpers bedeutend erleichtert, so daß die Betrachtung und Messung am Körper selbst meistens entbehrlich wird. Z. B. wird solches Photogramm eines Erdglobus gestatten, die Verteilung von Wasser und Land auf der Erde und die richtigen

Lage- und Größenverhältnisse der abgebildeten Gegenden zu übersehen ohne unnatürlich erscheinende Verzerrung wie bei Mercators Projektion.

Bei der Abbildung prähistorischer Funde wird die Spiegelbildphotogrammetrie wertvolle Dienste leisten. Der einzelne Forscher, dem keine Gelegenheit gegeben ist, das prähistorische Objekt selbst in Augenschein zu nehmen, wird durch ein Spiegelbildphotogramm in die Lage versetzt sein, den Gegenstand viel genauer studieren zu können, als es ihm vorher möglich war. Ein gutes Spiegelbildphotogramm wird den Körper selbst beinahe ersetzen. — Aber nicht allein der Gelehrte hat von diesem Ver-



Fig. 7. $c = 570$ mm. $f = 240$ mm.



fahren so großen Vorteil. Der bildende Künstler kann sich die Spiegelbildphotogrammetrie für seine Zwecke nützlich machen. Eine spiegelbildphotogrammetrische Aufnahme seines Modells in der gewünschten Stellung macht ihn zum Teil von diesem unabhängig; langwierige Sitzungen fallen fort und dem Künstler wird viel Mühe erspart. — Schon vorher wurden anthropometrische Aufnahmen solcher Art erwähnt, und deren Wichtigkeit dürfte wohl nicht zu unterschätzen sein. Die Anthropologie wird bei der Untersuchung in solchen Aufnahmeverfahren ein wichtiges Hilfsmittel finden. Das anthropometrische Verfahren nach Bertillon wird um einen wertvollen Faktor reicher. Das bisher übliche Messen am Körper selbst erfordert ziemlich lange Zeit und komplizierte Vorrichtungen. Der Messende ist in der Genauigkeit seiner Messungen von der Willkür des

zu Messenden stark abhängig; wenn auch besondere Messungen am Körper selbst nicht fortfallen können, wird doch die Arbeit des polizeilichen Erkennungsdienstes durch das spiegelbildphotogrammetrische Verfahren sehr erleichtert.

Während Messungen an lebenden Tieren bisher große Schwierigkeiten boten, können letztere mit dem beschriebenen Verfahren auf ein Minimum reduziert werden.

Ich werde später die Wichtigkeit solcher Aufnahmen an der Hand einiger interessanter Beispiele weiter erläutern.

Über Veränderungen der Blutreaktion bei intravenöser Einführung von Säure und Alkali.

Von

Dr. van Westenrijk, St. Petersburg
Assistent am klinischen Institut der Großfürstin Paulowna

und

Dr. Hans Friedenthal, Nicolassee bei Berlin.

(Aus dem Privatlaboratorium von Dr. Hans Friedenthal, Nicolassee bei Berlin.)

In einer Reihe von früheren Arbeiten hat der eine von uns[1,2,3] auf die Wichtigkeit der Tatsache hingewiesen, daß das Blutserum des Menschen und der anderen Wirbeltiere eine sehr annähernd neutrale Reaktion besitzt, welche mit Indikatoren am sichersten und bequemsten nachgewiesen werden kann. Eine große Reihe von Flüssigkeiten, früher für stark alkalisch gehalten, teilt die annähernd neutrale Reaktion mit dem Blutserum. Die tierischen Flüssigkeiten besitzen außerdem allgemein eine physiologisch hochbedeutsame Resistenz gegen Reaktionsverschiebungen, so daß sie sich nur mit unverhältnismäßigem Aufwand in ausgesprochen saure und stark alkalische Flüssigkeiten umwandeln lassen. Diesem Befund einer annähernd neutralen Reaktion des Blutserums stand anfänglich der von Rudolf Höber bei Gaskettenmessungen erhobene Befund einer starken Alkaleszenz des Blutes entgegen (Rudolf Höber „Über die Hydroxylionen des Blutes", Pflügers Archiv LXXXI, S. 522). Wie vermutet, war aber dieses Resultat von Höber infolge von Messungsfehlern erhalten, welche bis zu 1000 % der Messungsgröße erreicht hatten, verursacht durch Fortführung der Kohlensäure, welche von maßgebendstem Einfluß auf die Blutreaktion sein mußte. Der eine von uns hatte bereits in seiner ersten Arbeit (1901) darauf hingewiesen, daß die wichtige Resistenz der tierischen Flüssigkeiten gegen eine Änderung der Reaktion teilweise auf der Anwesenheit von kohlensauren Salzen beruht. Die Anwesenheit amphoterer Kolloide in hoher

[1] Hans Friedenthal. Über die Reaktion des Blutserums der Wirbeltiere und die Reaktion der lebendigen Substanz im Allgemeinen. *Verworns Archiv für allgemeine Physiologie.* 1901 und 1904.

[2] Hans Friedenthal. Die Bestimmung der Reaktion einer Flüssigkeit mit Hilfe von Indikatoren. *Zeitschr. für Electrochemie.* 1904.

[3] Hans Friedenthal. Über Reaktionsbestimmungen im natürlichen Serum und über Herstellung einer zum Ersatz des natürlichen Serums geeigneten Salzlösung. *Verh. der physiolog. Gesellsch.* Berlin 1902/03.

Indikator . . Stufe	A	B	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
H+Jon	2 n	n	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}	10^{-11}	10^{-12}	10^{-13}	10^{-14}	5×10^{-15}
OH-Jon									10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	n	2 n
Methylviolett . . .	gelb	grün	grün-blau	blau	violett	violett	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kongo	blau	blau	blau	blau	blau	violett	scharlach	scharlach	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Alizarinsulfosaures Natron.	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	braun	rot	rot	rot	rot	rot	lila	violett	—	—	—
Alizarin	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	bräunlich-gelb	blaß-lila	lila	lila	lila	lila	violett	violett	blau-violett	blau
Rosolsäure	gelb	gelb	gelb	gelb	hell-braun	hell-braun	hell-braun	hell-braun	rosa	rot	—	—	—	—	—	langs. farblos	rasch farblos
Phenolphtalein . .	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	rosa	rot	rot	rot	—	rot farblos	farblos
α-Naphtholbenzoïn.	braun-gelb	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	grün	grün-blau	grün-blau	—	—	—
Tropäolin O . . .	gelb	—	—	—	—	—	grün-gelb	—	—	—	—	—	grün-gelb	orange	rot-orange	—	—
Trinitrobenzol . .	farblos	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	farblos	orange	rot	fast farblos
Alizarin	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	bräunlich-gelb	blaß-lila	lila	lila	lila	lila	violett	violett	blau-violett	blau

Konzentration stellt das zweite nicht minder wichtige Schutzmittel gegen Reaktionsverschiebung dar. In einer späteren Arbeit (Pflügers Archiv 99, S. 572, 1903) bestätigte denn auch Höber die inzwischen von Fraenkel und von Farkas auch mit Gasketten bereits vor ihm nachgewiesene Neutralität des Blutserums. Eine große Reihe von Prüfungen mit den von Nernst angegebenen Gasketten von seiten verschiedener Autoren bestätigte auch die große Zahl der mit der Indikatorenmethode als annähernd neutral nachgewiesenen Körpersäfte von Tieren und Pflanzen.

Die kolorimetrische Bestimmung der wässerigen Flüssigkeiten mit Hilfe von Indikatoren, welche die Bestimmung der Reaktion in Körperflüssigkeiten lebender Tiere und deren Reaktionswechsel bei Ruhe und Arbeit auf einfache Weise zu erkennen gestattet, hat bisher nur in wenigen Fällen eine Anwendung innerhalb der klinischen Medizin erfahren. Es sei deshalb an dieser Stelle noch einmal die geringe Zahl von Indikatoren angeführt, bei deren Verwendung sämtliche in Wasser möglichen Reaktionsstufen bestimmt werden können[1].

Mit Hilfe eines Kolorimeters läßt sich die Reaktion einer ungefärbten klaren Lösung bei Anwendung der Normalstufen bis auf wenige Prozente genau bestimmen. Durch Titration erfahren wir den Gehalt einer Lösung an Alkali, welches nicht an starke Säure gebunden ist, und den Gehalt an Säure, welche nicht an starkes Alkali gebunden ist. Voraussetzung für genaues Titrieren ist die Wahl eines Indikators, welcher ein schwächerer Elektrolyt ist als die schwächste Säure oder Base in der zu untersuchenden Flüssigkeit. Die Tabelle der Indikatoren gibt Aufschluß über den für jeden Fall geeignetsten Indikator[2] und zugleich Aufschluß über den H^+-Jonengehalt der Titrationsflüssigkeiten am Ende der Titration. Ein etwaiger Überschuß läßt sich also leicht in Rechnung ziehen.

Durch Titration können wir Aufschluß darüber erhalten, welche Reservekräfte dem lebenden Organismus zu Gebote stehen, um Verschiebungen der Reaktion des Blutes zu verhindern oder wenigstens abzuschwächen. Die Literatur über Säurevergiftung findet sich wiedergegeben in einer unter Leitung von Professor Tangl ausgeführten Arbeit von Dr. Alexander Szily. (Arbeiten auf dem Gebiete der chemischen Physiologie von Dr. Franz Tangl, Bonn 1906, Verlag von Martin Hager). In dieser Arbeit war Verfasser zu dem Resultat gekommen, daß Hunde intravenöse Säureeinspritzung viel schlechter vertragen als Kaninchen, trotzdem weder die Aschenanalysen des Blutes für die Mineralalkaleszenz, noch der von Fr. Kraus gemessene CO_2-Gehalt des Blutes sehr erhebliche Differenzen zwischen Kaninchenblut und Hundeblut erkennen lassen. Der Tod der

[1] Die Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf in Berlin N, Chausseestraße 3, liefern die zur Reaktionsbestimmung nötigen Indikatoren mit Farbtafel sowie die Stufenlösungen nach den Angaben von H. Friedenthal.

[2] Genauere Angaben über Kolorimetrie und Titration siehe Salm, E. Studie über Indikatoren. Dissertation. Aachen. 1906.

Tiere erfolgte bei rund 1×10^{-6} H^+ im Blute bei Hunden und Kaninchen. Der titrierbare Alkaligehalt betrug beim Tode nur noch 3×10^{-8} OH^- beim Hunde gegenüber 3×10^{-2} OH^- beim Kaninchen. Der Gehalt des normalen Säugerblutes an titrierbarem Alkali beträgt durchschnittlich ebenfalls 3×10^{-2} OH^-. So wichtig in physiologischer und klinischer Hinsicht die Resistenz der Körpersäfte gegen Reaktionsverschiebung ist, so wenig geben die bisherigen experimentellen Untersuchungen ein Bild von den unmittelbaren Folgen geringer Vermehrungen oder Verminderungen des H^+-Jonengehaltes der Körpersäfte.

In den folgenden Untersuchungen wurde zunächst die Einwirkung von intravenöser Einführung von Säure und Alkali auf Herz und Blutdruck untersucht, die tödliche Dosis für Alkali und Säuren von sehr verschiedener Dissoziationskonstante festgestellt und mit Hilfe von Indikatoren die Resistenz gegen Reaktionsverschiebung bei Alkali- und Säurezufuhr geprüft. Wie in den Versuchen von Szily wurde die Geschwindigkeit der Alkali- und Säureeinfuhr genau reguliert. Die Injektion erfolgte herzwärts in die Vena jugularis aus einer Bürette, wobei durch eine Klemmschraube die Einlaufsgeschwindigkeit reguliert wurde. Der Blutdruck und die Herzbewegung wurde durch einen Tambourarteriographen[1] aufgenommen, bei welchem die Arterie nicht geöffnet zu werden braucht, so daß Störungen durch Gerinnungen ausgeschlossen waren. Um über die Reaktion der Körpersäfte und ihre Änderung während der Säureeinfuhr Aufschluß zu erhalten, wurde vereinzelt mit Neutralrot versetzte Säurelösung injiziert. Die Sektion ergibt nach Einführung dieses und anderer Indikatoren ein anschauliches Bild von den vorhandenen Alkalidepots im Körper. Da im übrigen nicht alle Indikatoren im Blutserum reversibel reagieren — allein abhängig vom momentanen H^+-Gehalt —, ist gerade bei Blutreaktionsbestimmungen allein mit Indikatoren Vorsicht geboten und die Resultate stets mit mehreren Indikatoren zu kontrollieren. Poirriers Blau z. B. färbt sich im Serum von 1×10^{-7} H^+ allmählich rosa wie in einer Alkalilauge von 1×10^{-12} H^+, auch α-Naphtolbenzoin erleidet totale Umwandlung wie durch starkes Alkali. Neutralrot und Phenolphtalein dagegen wechseln ihre Farbe auch im Serum proportional dem H^+-Jonengehalt. Den Indikatoren mit allmählicher Umwandlung ist bisher wenig Beachtung geschenkt worden, weil sie für Titrationszwecke unbrauchbar sind; für das Verständnis der Indikatorumwandlung bei wechselndem H^+-Gehalt sind gerade diese von entscheidender Bedeutung, da sie eine sprechende Widerlegung der Dissoziationstheorie der Indikatoren liefern.

Versuche mit intravenöser Einführung von Alkali.

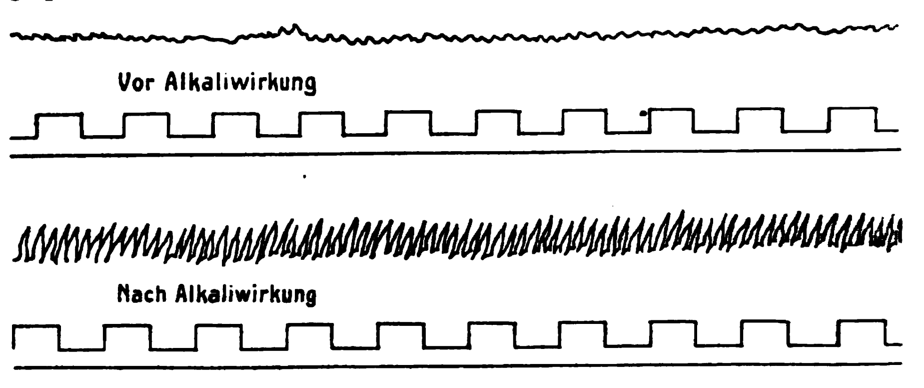
Da starke Laugen die Gefäßwände auflösen und bei längerer Versuchsdauer zerstören, benutzten wir eine konzentrierte Sodalösung, welche

[1] Konstruiert von H. Friedenthal. Erhältlich bei Zimmermann, Berlin N., Chausseestr. 2c.

6,9 % Na_2CO_3 enthält, zur Verminderung des H^+-Gehaltes. Diese Lösung entspricht, mit Indikatoren geprüft, rund einer 1×10^{-12} H^+-Lösung. Versuchstiere waren ausschließlich starke Kaninchen von über sechs Pfund Gewicht. Die Geschwindigkeit des Einlaufes wurde so reguliert, daß etwa entsprechend 0,25 ccm Normal-OH^- pro Kilogramm und Minute einflossen. Die gesättigte Sodalösung entspricht einer 1,3-Normal-OH^--Lösung in bezug auf Absättigung von Säuren, die stärker dissoziieren als H_2CO_3. Die Tiere vertrugen in maximo die intravenöse Einführung von 1,6 g Na_2CO_3 pro Kilogramm bei der erwähnten Einlaufsgeschwindigkeit.

Versuch 10. Juli 1907. Kaninchen, weiblich, 3200 g.

Der Versuch beginnt mit langsamem Einlassen der Sodalösung in die Vene. Die Karotis schreibt eine Kurve mittels eines gewöhnlichen Kymographion auf die berußte Oberfläche einer Trommel.



Nach der Einführung der ersten 8,9 ccm der Lösung wurde eine erste Portion des Blutes (etwa 20 ccm) aus der freigelegten anderseitigen Karotis entnommen. Die Herztätigkeit war vor der Injektion regelmäßig, die Pulsschläge klein. Nach Einführung von im ganzen 35 ccm der Lösung wurde das Kaninchen unruhig. Reichlich Urin wurde spontan entleert. Der Puls, welcher schon nach Einführung von etwa 29 ccm der Lösung eine bedeutende Vergrößerung gezeigt hatte, wurde außerordentlich kräftig. Im ganzen war die Kurve unregelmäßig und zeigte Arythmie. Dann wurde eine zweite Portion Blutes entnommen. Schon nach 39,6 ccm im ganzen trat der Tod ein. Die letzten Kubikzentimeter waren versehentlich etwas schneller wie die früheren eingeführt worden. Nach dem Tode entnahmen wir aus dem Herzen noch etwas Blut, aus der Blase den Harn. Der Harn wurde gleich untersucht, das Blutserum am folgenden Tage, nachdem es ca. 24 Stunden im Eisschrank gestanden hatte. Die erste Portion des Blutserums zeigte mit Indikatoren einen H-Jonengehalt entsprechend der Stufe VIII, während die Titration mit $^1/_{10}$-normaler Salzsäure und Alizarin als Indikator 1 ccm der Säure auf 1 ccm des Serums verbrauchte. Es entsprach also die titrierbare Alkaleszenz des Blutes einer $^1/_{10}$-nor-

malen OH-Lösung. Die zweite Portion des Serums zeigte mit Indikatoren einen H-Jonengehalt zwischen den Stufen IX und X (Alizarin violett, Azolitmin grauviolett, Neutralrot gelb, α-Naphtholbenzoin grün, Alkannin violett, Phenolphtalein rosa), enthielt also 5×10^{-10} H-Jonen.

Bei der zweiten Titration verbrauchten wir 1,5 ccm der N_{10}-Säure auf 1 ccm des Serums, die Alkaleszenz des letzteren entsprach folglich einer 0,15 normalen OH-Lösung. Die dritte Portion des Serums endlich zeigte mit Indikatoren denselben H-Jonengehalt wie die zweite, enthielt also 5×10^{-10} H-Jonen, während bei Titration 2 ccm der Säure 1 ccm des Serums entsprachen, die Alkaleszenz entsprach also einer 0,2-normalen OH^--Lösung. Sie hat also beträchtlich zugenommen.

Die beiden Portionen des Harnes zeigten mit Indikatoren denselben H-Jonengehalt, entsprechend der Stufe VIII. Während also die Titrations-Alkaleszenz des Blutes um 100 Prozent zugenommen hatte, war der H-Jonengehalt um 1500 Prozent gesunken. 0,88 g Na_2CO_3 töteten pro Kilogramm Tier bei diesem Versuch.

Versuch 11. Juli 1907. Kaninchen von 3200 g Körpergewicht.

Wie früher wurde eine Karotis und eine Vene freigelegt, außerdem beide Nieren abgebunden, damit kein Verlust an Alkali durch den Urin möglich wäre. Dem Kaninchen führten wir wieder eine konzentrierte Sodalösung in die Vena jugularis ein. Erst nach etwa 40 ccm begannen Unruhe und klonische Krämpfe. Der Puls wurde schon nach den ersten 4 ccm größer, später sehr groß, sonst ganz regelmäßig (vergl. Abbildungen). So verhielt sich der Puls, bis 64 ccm eingelaufen waren. Dann wiederholten sich die Krämpfe und die Herztätigkeit wurde unregelmäßig, bis schließlich nach weiteren 9 ccm der Tod eintrat.

Das Blut wurde nach den ersten 64 ccm geprüft und eine zweite Portion nach dem Tode entnommen.

Die erste Portion zeigte mit Indikatoren einen H-Jonengehalt entsprechend der Stufe IX. (Alizarin violett, Neutralrot gelb, Alkannin rotviolett, Phenolphtalein rosa). Bei der Titration verbrauchten wir im Mittel 1,7 ccm der Säure auf 1 ccm, so daß die Alkaleszenz einer 0,17-normalen OH-Lösung entsprach.

Die zweite Portion erwies sich alkalischer. Mit Indikatoren entsprach sie den Stufen IX—X, enthielt folglich 5×10^{-10} H-Jonen (Alizarin violett, Neutralrot gelb, α-Naphtholbenzoin grün, Alkannin violett, Phenolphtalein rosa). Bei der Titration verbrauchten wir 2,5 ccm der Säure auf 1 ccm des Serums, die Alkaleszenz entsprach einer 0,25-normalen OH-Lösung.

Das Tier starb nach Einführung von 73 ccm konzentrierter Na_2CO_3-Lösung. Die tödliche Dosis betrug 1,6 g pro Kilogramm Tier.

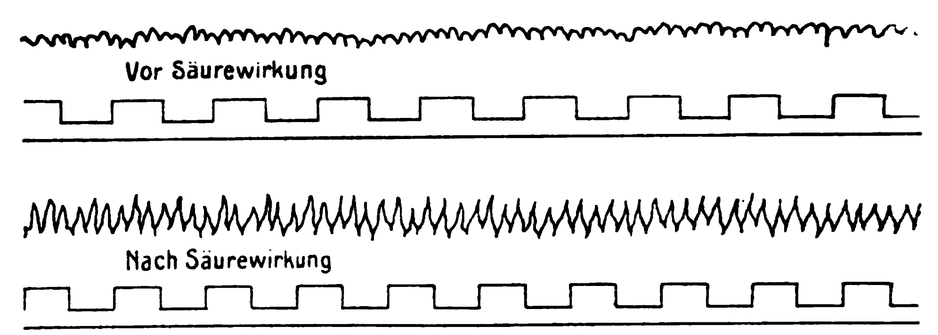
Versuche mit Salzsäureeinführung.

Wir führten diese Versuche ganz wie diejenigen mit Sodalösung durch. Variationen der Salzsäurekonzentration erreichten wir dadurch, daß eine

Doppelt-Normallösung der Salzsäure mit physiologischer Kochsalzlösung auf verschiedene Grade verdünnt wurde:

Versuch 15. Juli 1907. Kaninchen, Männchen, von 2600 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,4-normalen Salzsäurelösung. Die Flüssigkeit floß langsam ein (1 ccm im Zeitraum von 1 Min. 27 Sek.). Nach etwa 5 ccm wurde das Tier unruhig, der Puls wurde viel größer aber unregelmäßig. Nach 10,6 ccm unterbrachen wir die Injektion. Es folgte eine neue Einführung schneller wie die frühere (3 ccm in 1 Min. 7 Sek.). Der Puls blieb etwas unregelmäßig, bald aber glich sich die Störung wieder aus. Nach etwa 16 ccm wurde der Herzschlag kleiner und häufiger, bis er nach weiteren 4 ccm, also im ganzen nach 20 ccm, wieder unregelmäßig wurde. Unruhe stellte sich ein, Zittern des Tieres wurde sehr bemerkbar, die Körpertemperatur war tief heruntergesunken (im Rektum 32° C). Nach



25 ccm verstärkte sich die Unruhe, beschleunigte sich die Herztätigkeit bis auf 200 Herzschläge in einer Minute. Lautes Schnaufen des Tieres wies auf Lungenödem. Unter klonischen Krämpfen trat der Tod nach im ganzen 25,8 ccm ein. Das Blut, welches nach dem Tode aus dem Herzen entnommen wurde, war lackfarbig geworden und konnte deshalb mit Indikatoren nicht bequem geprüft werden. Vom Urin waren etwa 10 ccm in der Blase vorhanden, er entsprach nach der Indikatorenmethode den Stufen VIII—IX, enthielt also 5×10^{-9} H-Jonen. 4 ccm Normal-H^+Lösung pro Kilogramm töteten bereits das Tier.

Versuch 17. Juli 1907. Kaninchen, Weibchen, von 3000 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,4-normalen Salzsäurelösung mit einer Schnelligkeit von zirka 2 ccm in einer Minute. Nach etwa 40 ccm vergrößerten sich die Pulsbilder, noch stärker aber nach 60 ccm. Die Herztätigkeit war dabei regelmäßig im Gegensatz zu dem früheren Versuch. Nach 82 ccm trat Unruhe ein und der Puls wurde klein, das Tier zitterte. In diesem Zustande führten wir ihm noch weitere 28 ccm ein bis zum Tode des Tieres. Im ganzen erhielt es 110 ccm, d. h. 44 ccm normaler Salzsäurelösung, 14,6 ccm Normalsäure pro Kilogramm Tier. Noch während des

Lebens entnahmen wir dem Tiere etwas Blut. Diese letzte Portion gerann selbst in 24 Stunden nicht, das Serum war dunkelrot verfärbt.

Mit Indikatoren geprüft entsprach das Serum der Stufe IX: 1×10^{-9} H+ (Alizarin violett, Neutralrot gelb, Azolitmin blau, Phenolphtalein rosa). Urin war in geringer Menge in der Blase vorhanden, entsprach der Stufe VII (Alizarin violett, Neutralrot rosa, Azolitmin violett, rotes Lackmuspapier etwas blau, blaues unverändert).

Versuch 18. Juli 1907. Kaninchen, Männchen, von 5000 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,6-normalen Salzsäurelösung. Nach 19 ccm trat Unruhe ein und der Puls wurde sehr groß. (Vergl. Abbildungen.)

Dem Tiere wurde Blut aus der Karotis entnommen. Der Versuch nach Einführung von im ganzen 22,5 ccm, d. h. von 13,5 ccm normaler Lösung, aufgehoben. Das Kaninchen starb nach 36 Stunden. Normalsäure 2,7 ccm pro Kilogramm Tier. Das Serum entsprach mit Indikatoren den Stufen VIII—IX, enthielt also 5×10^{-9} H-Jonen (Azolitmin blauviolett, Alizarin violett, Neutralrot orange, α-Naphtholbenzoin orange, Phenolphtalein schwach rosa). Nach der Titration entsprach die Alkaleszenz des Serums einer 0,1-normalen OH-Lösung.

Versuch 20. Juli 1907. Kaninchen, Weibchen, von 3700 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,8-normalen Salzsäurelösung. Im Beginn des Versuchs erhielt das Tier versehentlich 6 ccm in einer halben Minute. Es hörte auf zu atmen, der Puls verschwand. Darauf erholte sich das Tier und nach Einführung von 10 ccm vergrößerte sich der Puls. Nach Einführung von im ganzen 12,4 ccm, d. h. von 9,9 ccm normaler Lösung starb plötzlich das Kaninchen. Bei Sektion erwies es sich, daß das Tier schwanger gewesen war. Das Blutserum war lackfarbig, zeigte mit Lackmuspapier geprüft eine neutrale Reaktion, mit Indikatoren aber entsprach es der Stufe VIII (Alizarin und Azolitinin violett, Neutralrot orange, Alkannin, rosa, Phenolphtalein farblos). Bei der Titration verbrauchten wir 0,6 ccm der Säure auf 1 ccm des Serums, also entsprach die Alkaleszenz des letzteren einer 0,06-normalen OH-Lösung.

Versuch 20. Juli 1907. Kaninchen, Männchen, von 3200 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,8-normalen Salzsäurelösung mit einer Schnelligkeit von 3,6 ccm in einer Minute. Diesmal veränderte sich der Puls nicht wesentlich. Nach 18,5 ccm, d. h. nach 14,8 ccm normaler Lösung traten Unruhe, Krämpfe und Tod ein unter den Erscheinungen eines Lungenödems und Herzparalyse.

Das Blutserum (aus dem Herzen entnommen) war wieder rot verfärbt und zeigte mit Lackmuspapier geprüft eine neutrale Reaktion. Mit Indikatoren entsprach es den Stufen VII—VIII, enthielt also 5×10^{-8} H-Jonen (Alizarin und Azolitmin schwach violett, Neutralrot schwach orange, Phenolphtalein farblos). Bei der Titration verbrauchten wir 0,4 ccm der Säure

auf 1 ccm des Serums; die Alkaleszenz des letzteren entsprach folglich einer 0,04 normalen OH-Lösung.

Versuch 30. Juli 1907. Kaninchen, Weibchen, von 2800 g Körpergewicht.

Einführung von $\frac{N}{10}$-normaler Salzsäurelösung mit Schnelligkeit von 5 bis 8 ccm in einer Minute. Nach 40 ccm wurde der Puls höher. Nach 49 ccm, d. h. nach 4,9 ccm normaler Lösung, begann Unruhe und bald trat Tod ein. Das Blut konnte nicht titriert werden.

Versuch 30. Juli 1907. Kaninchen, Männchen, von 2700 g Körpergewicht.

Einführung zuerst von Alkali und dann von Salzsäure. Einführung von $\frac{N}{10}$-Kalilauge mit einer Schnelligkeit von 3 ccm in einer Minute, später etwas schneller. Nach 8 ccm wurde der Puls höher, nach 24 ccm begann Unruhe. Es wurde noch 1 ccm (im ganzen 25 ccm) zugeführt und dann mit der Alkalizufuhr aufgehört.

Jetzt begann die Einführung der $\frac{N}{10}$-Salzsäurelösung. Wir behielten die Geschwindigkeit von 5 ccm Lösung in einer Minute bei. Der Puls, welcher bei Beginn der Säureeinführung klein geworden, wurde nach 12 ccm höher. Nach 40 ccm wurde das Tier unruhig. Nach 50 ccm wurde der Puls bedeutend höher, nach weiteren 50 ccm (also 100 ccm im ganzen) wieder kleiner. Später wurde das Tier wiederholt unruhig. Weitere 100 ccm konnten dem Tiere eingeführt werden ohne den Tod des Tieres herbeizuführen. Es erhielt also im ganzen 200 ccm, d. h. 20 ccm normaler Lösung. 7,4 ccm NH+ pro Kilogramm Tier. Gegen Schluß des Versuchs untersuchten wir den Urin. Er entsprach den Stufen VIII und IX, enthielt also 5×10^{-9} H-Jonen (Alizarin violett, Neutralrot orange, Phenolphtalein rosa, rotes Lackmuspapier bläulich, blaues unverändert).

Der nächste Versuch (31. Juli 1907) galt der Einführung von $^1/_{10}$-normaler Salzsäurelösung mit aufgelöstem Neutralrot, um eine intravitale Färbung der Körperflüssigkeiten zu erzielen. Kaninchen, Männchen, von 2400 g Körpergewicht.

Wir ließen die Flüssigkeit mit Schnelligkeit von 5 ccm in einer Minute einfließen. Im Anfange des Versuchs war die rektale Temperatur 37,9 °C. Nach 20 ccm wurde eine vorübergehende Unruhe notiert. Nach 50 ccm wurde der Puls höher. Weitere 19 ccm waren zufällig etwas schnell eingeführt worden, wodurch wahrscheinlich ein vorzeitiger Tod des Versuchstieres bewirkt wurde. Das Tier starb, flüssiger Schaum trat aus der Nase hervor. (Dieses Zeichen von Lungenödem haben wir auch in früheren Versuchen von Säurevergiftung wahrgenommen.) Die rektale Temperatur vor dem Tode war 35,8 ° C. Das Kaninchen erhielt also im ganzen 69 ccm, d. h. 6,9 ccm normaler H-Lösung.

Bei der Sektion beobachteten wir die Färbung der Muskeln und Eingeweide. Die Muskulatur war schön rosa gefärbt. Der Dünndarm war schwach rosa, während der Dickdarm gelborange aussah. Die Leber und

Milz blieben normal gefärbt, die an dem Dünndarme haftenden, sehr ausgebildeten PEYERschen Plaques zeigten Rosafärbung. Der Harn war orange verfärbt, d. h. entsprach der Stufe VIII, was mittels anderer Indikatoren bestätigt wurde (Phenolphtalein farblos). Das Blut, welches wir gleich nach dem Tode der Karotis entnommen hatten, wurde zentrifugiert und untersucht. Das Serum zeigte eine schwach rosige Färbung und entsprach mit Indikatoren der Stufe VIII (Alizarin violett, Azolitmin schwach violett, Neutralrot und α-Naphtholbenzoin orange, Alkannin rosa, Phenolphtalein farblos). Mit $^1/_{10}$-normaler Salzsäurelösung und Alizarin als Indikator titriert verbrauchte das Serum 0,3 ccm der Säure auf 1 ccm, entsprach also einer 0,03-normalen OH-Lösung.

In den nächsten zwei Versuchen prüften wir die Wirkung der intravenösen Injektion einer Essigsäurelösung. Wir benutzten dazu eine normale Lösung, die wir herstellten, indem wir zur Verdünnung, wie auch in früheren Versuchen, eine physiologische Kochsalzlösung nahmen.

Versuch 1. August 1907. Kaninchen, Männchen, 2200 g Körpergewicht.

Sorgsame Einführung der normalen Essigsäurelösung. Das Tier war schon vor dem Beginn der Einführung unruhig. Die Unruhe dauerte an bis zum Tode, welcher nach 10,5 ccm erfolgte. Aus dem dem Herzen entnommenen und zentrifugierten Blute erhielten wir ein rot verfärbtes Serum. Obwohl unsicher, konnten wir doch mit Indikatoren einen H-Gehalt feststellen, welcher den Stufen VII — VIII entsprach (Alizarin schwach violett, Neutralrot unverändert, Alkannin rosa, Phenolphtalein farblos). Titriert verbrauchte das Serum 0,8 ccm $^1/_{10}$-normaler Salzsäurelösung auf 1 ccm, d. h. entsprach einer 0,08-normalen OH-Lösung.

Versuch 1. August 1907. Kaninchen, Weibchen, 2500 g Körpergewicht.

Sehr langsame Einführung (1 ccm in einer Minute) der normalen Essigsäurelösung. Nach den ersten 7 ccm trat Unruhe ein, später war das Tier bis zum Ende des Versuchs ganz ruhig. Nach 18 ccm sank die Temperatur, welche im Beginn des Versuchs 37° C betragen hatte, bis auf 36° C. Nach Einführung von 30 ccm sank die Temperatur auf 35,5° C. Der Versuch wurde nach Einführung von im ganzen 32 ccm aufgehoben, nachdem aus der Karotis einige Kubikzentimeter Blut entnommen waren. Das Serum wurde in diesem Falle gleich zentrifugiert und entsprach, mit Indikatoren geprüft, den Stufen VII — VIII (Alizarin schwachviolett, Neutralrot unverändert, kaum orange, Alkannin rosaviolett, Phenolphtalein farblos). Bei der Titration entsprach die Alkaleszenz des Serums einer 0,05 NOH-Lösung (1 ccm des Serums verbrauchten 0,5 ccm $^1/_{10}$-normaler Salzsäurelösung). Das Tier starb über Nacht.

Ein weiterer Versuch (3. August 1907) hatte den Zweck, zu prüfen, ob eine Alkaleszenzzunahme auf einer Zersetzung der roten Blutkörperchen beruhen könne, wie früher angegeben worden ist. Wir führten deshalb

einem Kaninchen destilliertes Wasser intravenös ein, um eine teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen zu erzielen. Kaninchen, Weibchen, 2500 g Körpergewicht. Einführung von auf etwa 30° C erwärmtem, destilliertem Wasser mit Schnelligkeit von zuerst 3 ccm, später (nach 35 ccm) 4 ccm in einer Minute. Die rektale Temperatur war im Anfange des Versuchs 35,9° C, nach Einführung von 85 ccm sank sie unter 34,8° C. Der Versuch verlief ungestört, das Tier zeigte zeitweise Unruhe. Die Pulsfrequenz war 129 in einer Minute. Im Verlaufe einer Stunde waren 179 ccm eingeflossen. Nach Einführung von 230 ccm verminderte sich die Pulsfrequenz auf 44 in einer Minute. In anderthalb Stunden waren bis zum Tode des Tieres etwa 300 ccm eingeführt.

Eine Probe des Blutes wurde vor dem Versuche der Karotis entnommen, eine zweite während des Todes.

Von der ersten Portion erhielten wir ein ungefärbtes Serum, welches mit Indikatoren der Stufe VIII entsprach (Alizarin schwach violett, Neutralrot orange, Alkannin rosaviolett, Phenolphtalein farblos) und bei der Titration auf 1 ccm 0,8 ccm $^1/_{10}$-normaler Salzsäurelösung verbrauchte, d. h. einer 0,08-normalen OH^--Lösung entsprach.

Das Serum der zweiten Portion war dunkelrot verfärbt, und mit Alizarin gab es keinen Farbenumschlag, weshalb mit diesem Indikator nicht titriert werden konnte. Mit Indikatoren zeigte das Serum einen H-Jonengehalt entsprechend etwa der Stufe VII (großer Überschuß von Alizarin Spur lila, Neutralrot unverändert). Höchstens könnte man einen H-Jonengehalt zwischen den Stufen VII und VIII liegend annehmen.

Zusammenfassung der Resultate.

Bei intravenöser Einführung von Säure sowohl wie von Alkali tritt eine erhebliche Verstärkung des Pulses (Vaguswirkung) ein. Die Pulskurven bei Vermehrung wie bei Verminderung des H^+-Gehaltes des Blutes ähneln einander in überraschender Weise.

Berücksichtigt man die Maximalwerte bei Einführung von Alkali und Säure, so töteten bereits 3 ccm Normal-(OH^-)Lösung pro Kilogramm Tier, während 14,6 ccm Normal-H^+-Lösung pro Kilogramm zur Tötung erforderlich waren.

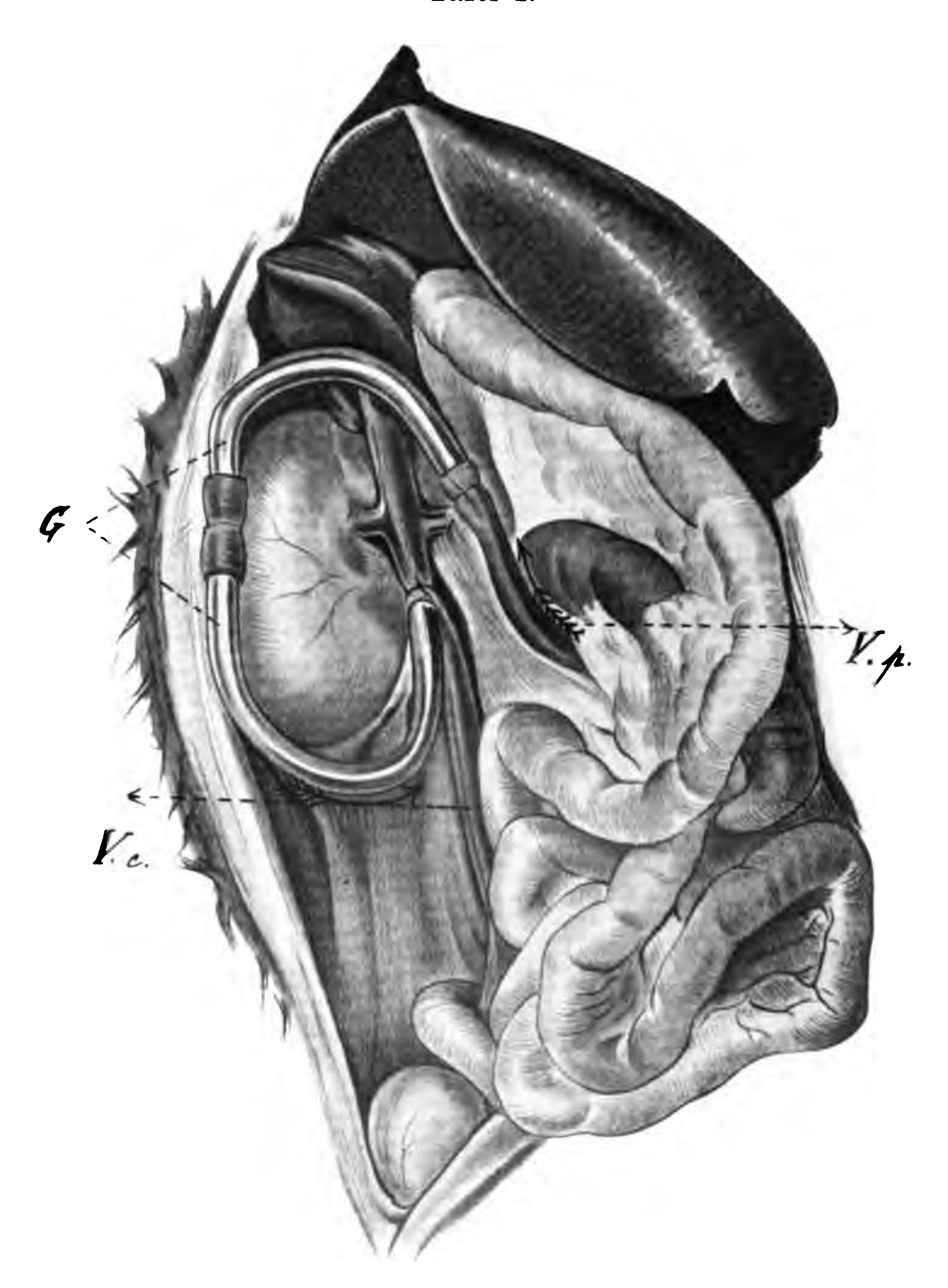
Die Resistenz des Blutserums gegen Verminderung des H^+-Jonengehaltes ist sehr viel geringer als gegen Erhöhung des H^+-Jonengehaltes. Ein H^+-Jonengehalt des Blutes von 5×10^{-10} H^+ bezeichnet die untere Grenze des mit dem Leben des Tieres verträglichen H^+-Jonengehaltes.

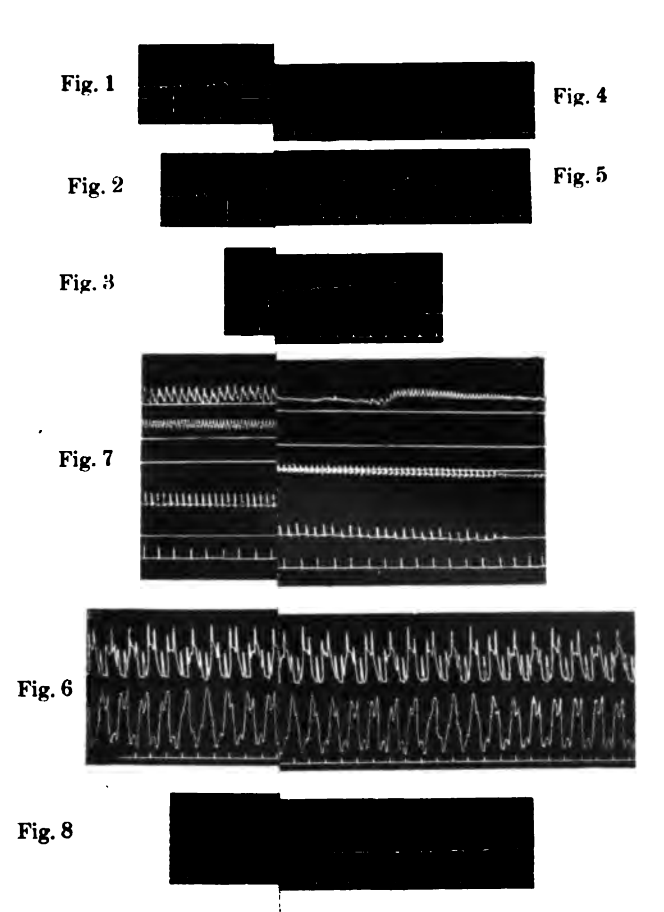
Durch die intravenöse Einführung von destilliertem Wasser wird der H^+-Jonengehalt des Blutes selbst bei reichlicher Auflösung roter Blutkörperchen nicht wesentlich verändert.

Die Dissoziationskonstante (die Stärke) einer Säure ist ohne Einfluß bei intravenöser Einführung, solange die Konstante erheblich größer ist als die der Kohlensäure. Da das Gesamtblut eines 4000 g schweren Kaninchens rund 30 ccm einer Normal-Alkalilösung entspricht bezüglich Säurebindungsvermögen, im Experiment aber nach Einführung von 45 ccm Normalsäurelösung noch reichlich titrierbares Alkali im Blute nachweisbar war, ist der Transport von Alkali aus dem Körper bei intravenöser Säurezufuhr sicher erwiesen.

Mit Indikatoren läßt sich Alkali-Entnahme aus der Muskulatur bei intravenöser Säureeinfuhr nachweisen.

Tafel I.




Fig. 1
Fig. 4
Fig. 2
Fig. 5
Fig. 3
Fig. 7
Fig. 6
Fig. 8

I

II

III

IV

V

Fortsetzung von A

Ia

IIa

IIIa

IVa

Va

A.

B.

Tafel IV.

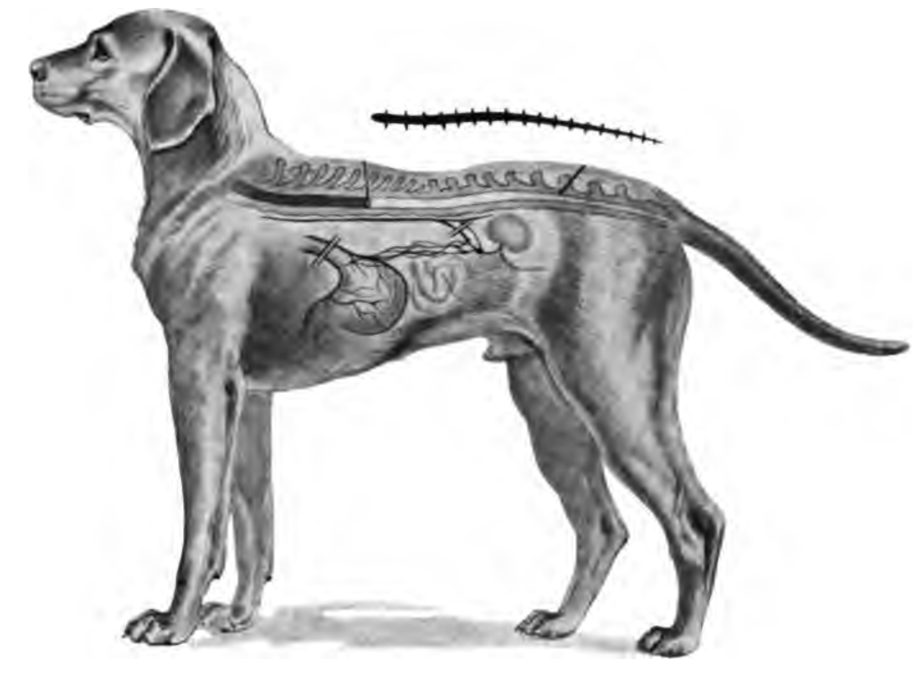


Fig. 1

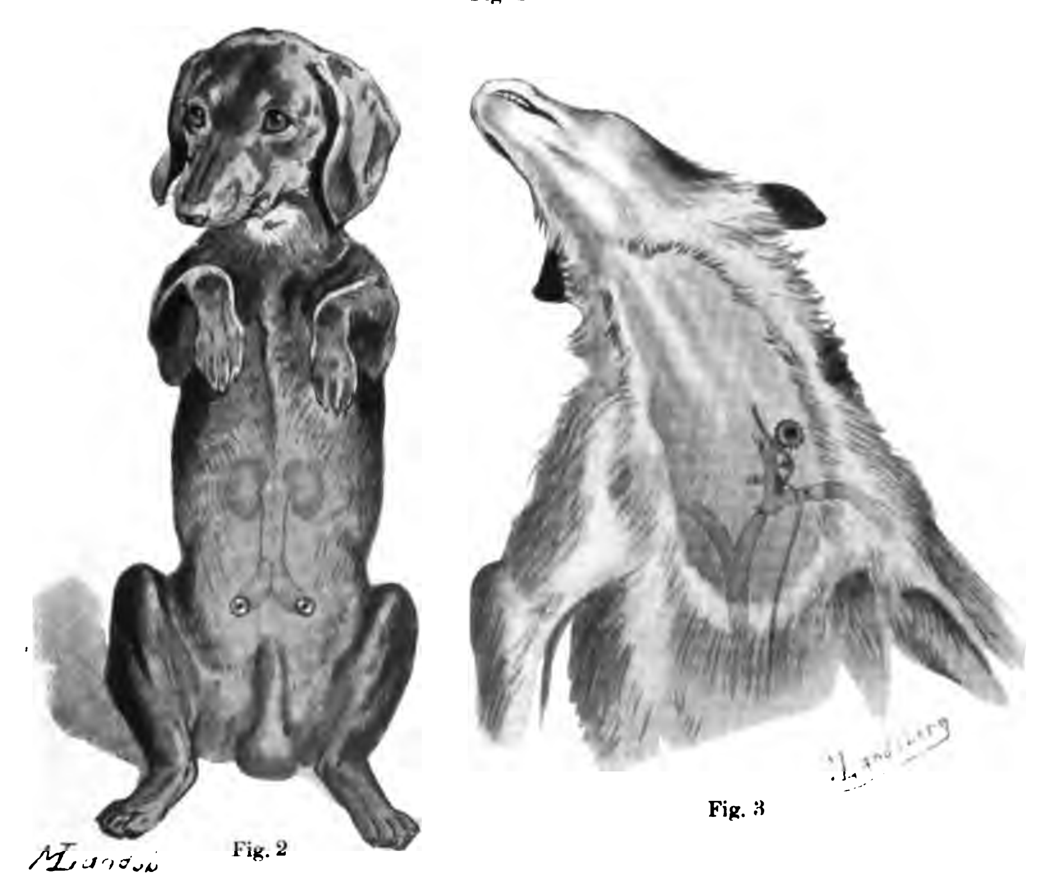


Fig. 2

Fig. 3





1908
Arbeiten aus dem Gebiet der
experimentellen Physiologie
27733
27733
1m-5,'31

I

II

III

IV

V

A.

Fortsetzung von A

Ia

IIa

IIIa

IVa

Va

B.

Tafel IV.



Fig. 1

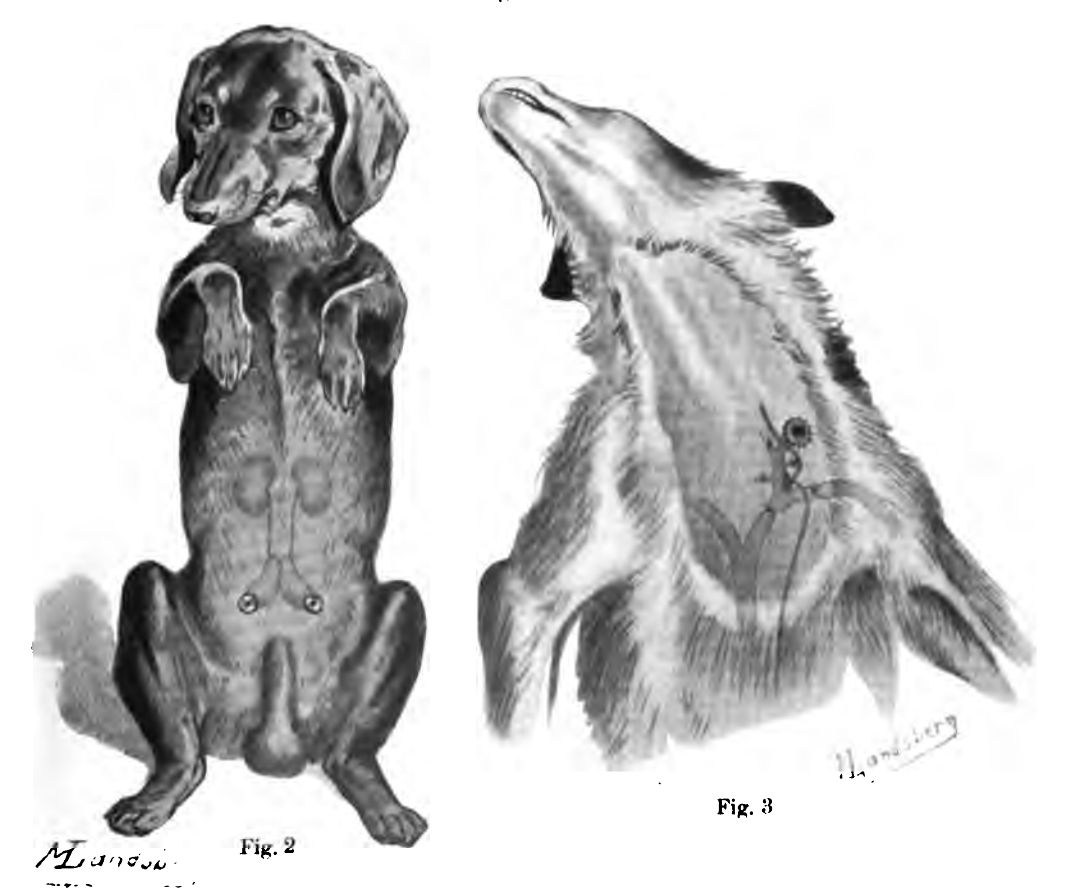


Fig. 2

Fig. 3

